

고cholesterol 식이 자발성 고혈압 白鼠에서의 加味防風通聖散이 고혈압에 미치는 영향

김종원 조현경 유호룡 설인찬 김윤식
대전대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of *Kamibangpungtongsungsan* on Hypertension in Spontaneous Hypertensive Rats Fed a Hyperlipidemic Diet

Jong-Won Kim, Hyun-kyung Jo, Ho-rhyong Yoo, In-Chan Seol, Yoon-Sik Kim
Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University

ABSTRACT

This experiment was performed to determine the effects of *Kamibangpungtongsungsan* on hypertension in spontaneous hypertensive rats fed a hyperlipidemic diet (H-SHR).

The results are summarized as follows :

1. *Kamibangpungtongsungsan* significantly decreased the blood pressure and pulse of rats in H-SHR.
2. *Kamibangpungtongsungsan* significantly decreased the levels of Aldosterone in H-SHR.
3. *Kamibangpungtongsungsan* significantly decreased the levels of dopamine and epinephrine in H-SHR, but did not significantly reduce the levels of norepinephrine, in H-SHR.
4. *Kamibangpungtongsungsan* did not significantly reduce the levels of electrolytes in H-SHR.
5. *Kamibangpungtongsungsan* significantly decreased the TNF- α and IL-6 levels in H-SHR, but the IL-10 level increase no significant.

These results suggest that the *Kamibangpungtongsungsan* might be usefully applied for the treatment of hypertension with hyperlipidemia.

Key words: Kamibangpungtongsungsan, hypertension, catecholamine, cytokine

1. 서론

뇌혈관질환은 우리나라에서 2004년도 악성 신생물에 이어 사망원인 2위를 차지하고 있으며¹, 주요

원인으로는 고혈압, 당뇨병, 심장질환, 흡연 그리고 고지혈증 등이 가장 중요하게 작용한다²⁻³.

특히, 고혈압은 자각 증상이 거의 없으므로 혈압을 측정하지 않으면 진단되지 않고 진단되더라도 환자 자신이 치료의 필요성을 느끼지 않는 경우가 대부분이다. 하지만 고혈압은 지금 증세를 일으키지 않더라도 지속적으로 혈관을 손상시키며, 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 심장질환, 신장질환, 말초

· 교신저자: 김윤식 대전광역시 중구 대흥동
대전대부속 대전한방병원 중풍순환신경내과
Tel: 042-229-6806 Fax: 042-254-3403
E-mail: yeonsik@dju.ac.kr

혈관질환, 안저병변 등의 합병증을 유발할 수 있기 때문에 적극적인 관리 및 치료가 요구된다³.

韓醫學에서는 고혈압에 해당하는 症候로 頭痛, 眩暈, 心火亢炎, 血虛生風, 肝風內動 등을 들 수 있으며⁴, 心火亢炎, 肝陽上亢, 肝陰不足, 肝風內動, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛, 氣血虧耗 등을 원인으로 들 수 있고, 주로 淸熱瀉火, 消痰除濕, 補氣血 등의 辨證治法으로 접근하여 왔다⁵⁻⁸.

防風通聖散은 風熱과 表裏 및 三焦의 俱實에서 發生하는 諸症을 治療하는 대표적인 처방으로⁹, 지금까지 防風通聖散에 대한 다양한 실험적 연구¹⁰⁻¹²들이 진행되어 왔었다. 하지만 防風通聖散이 고혈압과 관련하여 보고된 연구가 많지 않았다.

이에 저자는 고cholesterol 식이 자발성 고혈압 白鼠에서 豨薺, 牛膝, 鈞鈞藤, 藿香, 石菖蒲, 生薑, 陳皮, 烏藥 등 降壓에 유의하다고 알려진 약물이 加味된 加味防風通聖散이 고혈압에 미치는 영향을 실험적으로 규명하기 위하여 自發性 고혈압 白鼠에 고지혈증을 유발시킨 뒤 加味防風通聖散을 투여한 후 혈압 및 심박수, aldosterone, catecholamine, sodium, potassium, chloride, calcium 등의 혈장 성분 및 interleukin-10(IL-10), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등의 cytokine을 측정하였던 바 유의한 성적을

얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 재 료

1) 동물 및 사육조건

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 180~220g의 옹성 Spontaneous Hypertensive Rat(SHR, 자발성 고혈압 백서-중앙실험동물센터)과 Sprague Dawley계 Rat로서 실험 당일까지 고형사료(조단 백질 22.1% 이상, 조지방 8.0% 이하, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, calcium 0.6% 이상, 인 0.4% 이상, 삼양사 배합사료)와 고지혈 식이사료(Bio-serv)를 자유 식이하면서 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) 약 제

본 실험에 사용한 加味防風通聖散의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였고, 1첩의 구성과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The Compositions of Kamibangpungtongsungsan(加味防風通聖散:KBTS)

韓藥名	學名	用量(g)
豨薺(酒蒸)	<i>Siegesbeckiae herba</i>	12
牛膝	<i>Achyranthis bidentatae radix</i>	8
滑石	<i>Talcum</i>	7
甘草	<i>Glycyrrhizae radix</i>	6
石膏	<i>Gypsum fibrosum</i>	3
黃芩	<i>Scutellariae radix</i>	3
桔梗	<i>Platycodi radix</i>	3
防風	<i>Ledebouriellae radix</i>	2
川芎	<i>Cnidii rhizoma</i>	2

當歸	<i>Angelicae gigantis radix</i>	2
赤芍藥	<i>Paeoniae radix rubra</i>	2
大黃	<i>Phei radix et phizoma</i>	2
麻黃	<i>Ephedrae herba</i>	2
薄荷	<i>Menthae herba</i>	2
連翹	<i>Forsythiae fructus</i>	2
芒硝	<i>Natrii sulfas</i>	2
荊芥	<i>Schizonepetae herba</i>	1.5
白朮	<i>Atractylodis macrocephalae rhizoma</i>	1.5
梔子	<i>Gardeniae fructus</i>	3
鈎藤	<i>Uncariae ramulus et uncus</i>	12
藿香	<i>Pogostemonis herba</i>	6
石菖蒲	<i>Acori graminei rhizoma</i>	6
生薑	<i>Zingiberis rhizoma recens</i>	4
陳皮	<i>Citri pericarpium</i>	6
烏藥	<i>Linderae radix</i>	6
Total amount		106.0

3) 시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 H₂O₂, EDTA, HClO₄, acid washed alumina, norepinephrine, epinephrine, dopamine, dulbecco's phosphate buffered saline(DPBS-A), ether는 Sigma사의 제품을 사용하였으며, alcohol, normal saline은 중외제약의 제품을, aldosterone RIA diagnostic kit은 Abbott사의 제품을, gamma count Cobra II는 Packard사 제품을, Na, K, Cl은 Toshiba사 제품을 사용하였다.

기기는 Milli-QTM waters system, ion depositor는 Sigma사 제품을 사용하였으며, rotary vacuum evaporator는 Büchi 461 제품을, deep freezer는 Sanyo사 제품을, freeze dryer는 Eyela사 제품을, 생화학자동분석기는 Toshiba사 제품을, serum separator는 녹십자사 제품을, physiograph Model 7은 GRASS Instrument사 제품을, ACL-100은 Instrumentation Laboratory 제품을, data module은 Waters Model 745를, HPLC은 Waters Model

U6K Injector, 510 pump를 사용하였으며, C18 stainless steel column은 Waters Model 460을, 한약 유통기는 새일메디칼의 S-15000을 사용하였다.

2. 방법

1) 시료 추출

시료 추출 방법은 加味防風通聖散 2첩 분량(212g)을 한약유통기에 넣고, 정제수 3,000ml와 같이 혼합하여 3시간 전탕하였다. 처음 30분간은 약 100℃에서 0.5kgf/cm² 압력으로 전탕하고, 2시간 30분간은 121℃에서 1.5kgf/cm² 압력으로 전탕한 후, 加味防風通聖散 추출액을 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 EX를 분리하였다. 이 EX를 다시 동결건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 16.8g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온 냉동고(75℃)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) 식이와 검액 투여

실험군은 SHR에 일반 고형 사료를 투여한 일반 대조군(C-SHR), SHR에 고cholesterol 사료를 투여한 실험 대조군(H-SHR)과 H-SHR에 加味防風通聖散을 투여한 KBTS 투여군으로, 6주 동안 자유 식이하였다. KBTS 투여군은 고cholesterol 자유 식이와 함께 224.0mg/day/2ml 농도의 加味防風通聖散을 4주간 매일 1회씩 경구 투여하였다.

3) 혈압 및 심박수 측정

혈압 강하 효과를 평가하기 위해 C-SHR과 H-SHR은 생리식염수를 매일 2ml/day, KBTS 투여군에는 加味防風通聖散 검액을 매일 224.0mg/day/2ml 농도로 각각 4주간 경구 투여하였다.

4주 동안 加味防風通聖散을 투여한 후, 각 실험군의 혈압과 심박수를 측정하였다. 혈압 측정은 최종 약물투여 후 SHR을 cage에서 2시간 동안 안정시킨 다음, 꼬리를 alcohol로 잘 닦고 37.5℃의 예비 보온기에 10분 동안 넣어두었다가 physiograph Model 7의 7P8 channel로 마취하지 않은 상태에서 각 군의 혈압을 측정하였다. Chart paper 1cm에 혈압은 50mmHg(baseline:0)으로 보정하였다.

4) 채혈 및 혈장 분리

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

5) 혈장 성분 측정

(1) Aldosterone 정량

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

(2) Catecholamine 정량

Hjmdahl 변법에 따라 혈장내의 catecholamine을 4℃에서 추출하였다. 채혈한 혈장에 0.1M의 HClO₄를 가하여 단백을 제거한 후, acid washed

alumina에 흡착시킨 다음 증류기로 수세하고, 0.1M의 HClO₄에 다시 용출시켜 용출액 20μl를 High Performance Liquid Chromatography(HPLC)에 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 사용하였으며, 증류수는 millipore를 통과시킨 초순수를 사용하였다.

(3) 전해질 검사

Indirect electrode법에 따라 생화학 자동분석기에 시판용 시약 Na, K, Cl, Ca을 사용하여 장착된 각각의 전극을 통하여 전해질의 양을 측정하였다.

6) Cytokine 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 100μl(1/100 dilution)씩 분주하고, 1시간 동안 실온에서 방치한 후 2회 washing 완충용액으로 세척한 다음 antibody Avidin-HRP conjugated 100μl를 처리하고 1시간 실온에서 방치한 후 다시 세척하였다. TMB 기질을 100μl씩 분주하고 암실에서 30분간 방치한 후 50μl의 stop 용액을 처리한 후 ELISA reader 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

7) 통계 처리

각 실험군 결과값은 ANOVA, unpaired student's T-test 및 SPSS/PC 12.0 통계 프로그램을 사용하여 통계 처리하였으며, P<0.05 이하의 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

III. 성 적

1. 혈압에 미치는 영향

혈압 측정 결과에서는, C-SHR이 185.4±5.2mmHg, H-SHR이 198.2±4.5mmHg, KBTS 투여군이 165.6±3.2mmHg로 나타나, H-SHR에 비하여 유의성 있는(p<0.001) 강압 효과를 보였다(Fig. 1).

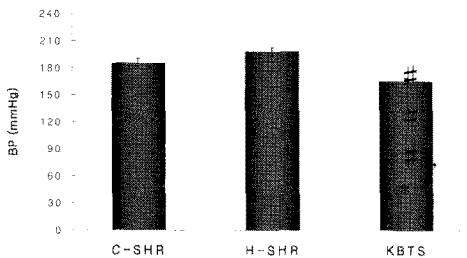


Fig. 1. The Effect of KBTS on blood pressure in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)
: statistically significant value compared with control(C-SHR) data by T test (#: p<0.05, ##: p<0.01, ###: p<0.001)

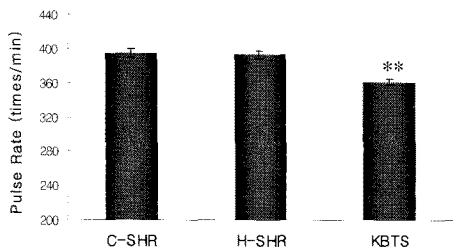


Fig. 2. The effect of KBTS on pulse in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)

2. 심박수에 미치는 영향

SHR의 심박수 측정 결과, C-SHR이 395.2±9.0회/분, H-SHR이 393.4±4.4회/분, KBTS 투여군이 361.2±3.6회/분으로 나타나, H-SHR에 비하여 유의성 있게(p<0.01) 감소하였다(Fig. 2).

3. Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

Aldosterone 농도 측정에서는 C-SHR에서는 31.2±2.5(pg/ml), H-SHR은 56.4±3.7(pg/ml), KBTS 투여군은 42.8±2.8(pg/ml)로 나타나, H-SHR에 비하여 유의성 있는(p<0.01) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 3).

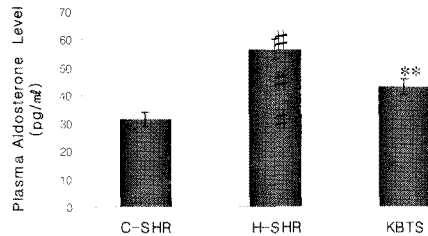


Fig. 3. The effect of KBTS on the plasma levels of Aldosterone in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)
: statistically significant value compared with control(C-SHR) data by T test (#: p<0.05, ##: p<0.01, ###: p<0.001)

4. Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

1) Dopamine의 농도 변화

Dopamine 농도는 C-SHR에서는 118.9±5.1(pg/ml), H-SHR은 202.5±3.14(pg/ml), KBTS 투여군은 176.3±4.24(pg/ml)으로 나타나, H-SHR에 비하여 유의성 있는(p<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 4).

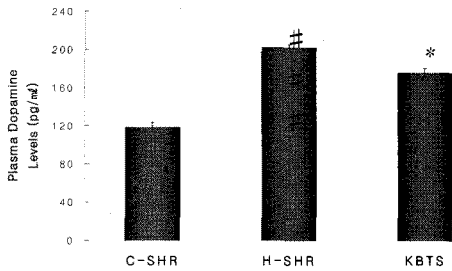


Fig. 4. The Effect of KBTS on the Plasma Dopamine Concentration in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)
 # : statistically significant value compared with control(C-SHR) data by T test (#: p<0.05, ##: p<0.01, ###: p<0.001)

2) Norepinephrine의 농도 변화

Norepinephrine의 농도는 C-SHR에서는 572.7±14.38(pg/ml), H-SHR은 642.1±41.0(pg/ml), KBTS 투여군은 604.8±51.2(pg/ml)으로 나타나, H-SHR에 비하여 감소하였으나 유의성은 나타나지 않았다(Fig. 5).

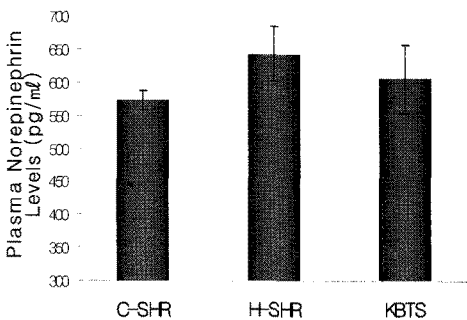


Fig. 5. The Effect of KBTS on the plasma norepinephrine concentration in SHR induced by hyperlipidemic diet.

Epinephrine의 농도는 C-SHR에서는 5060.4±67.2(pg/ml), H-SHR은 6790.5±58.1(pg/ml), KBTS 투여군은 3864.9±94.3(pg/ml)으로 나타나,

H-SHR에 비하여 유의성 있는(p<0.001) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 6).

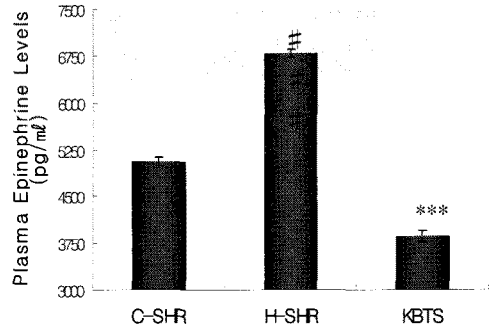


Fig. 6. The Effect of KBTS on the plasma epinephrine concentration in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)
 # : statistically significant value compared with control(C-SHR) data by T test (#: p<0.05, ##: p<0.01, ###: p<0.001)

5. 전해질 변화에 미치는 영향

1) Sodium 변화에 미치는 영향

Sodium 농도는 C-SHR에서는 174.3±0.98(pg/ml), H-SHR은 189.9±6.60(pg/ml), KBTS 투여군은 176.2±3.0(pg/ml)으로 나타나, H-SHR에 비하여 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 7).

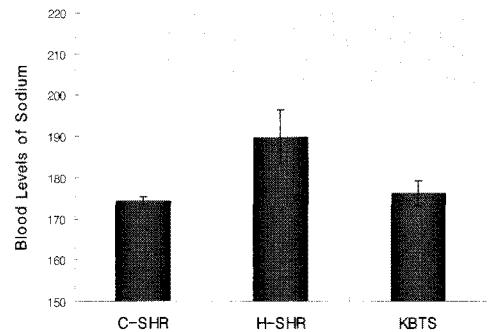


Fig. 7. The Effect of KBTS on the blood levels of sodium in SHR induced by hyperlipidemic diet.

2) Potassium 변화에 미치는 영향

혈중 Potassium의 농도는 C-SHR에서는 8.4 ± 0.4 (pg/ml), H-SHR은 9.6 ± 0.6 (pg/ml), KBTS 투여군은 7.8 ± 0.3 (pg/ml)로 나타나, C-SHR, H-SHR에 비하여 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 8).

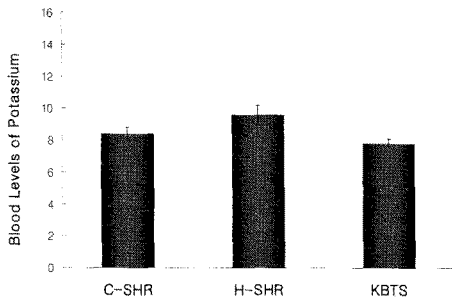


Fig. 8. The Effect of KBTS on the blood levels of potassium in SHR induced by hyperlipidemic diet.

3) Chloride 변화에 미치는 영향

혈중 Chloride 농도는 C-SHR에서는 97.4 ± 3.5 (pg/ml), H-SHR은 102.0 ± 3.5 (pg/ml), KBTS 투여군은 97.5 ± 5.5 (pg/ml)로 나타나 H-SHR에 비하여 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 9).

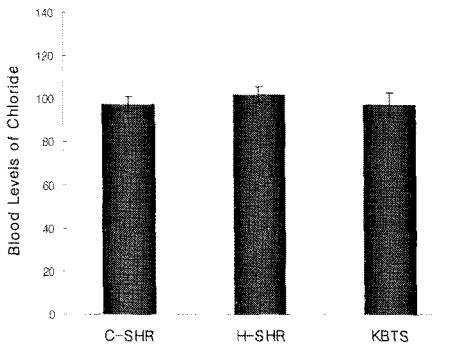


Fig. 9. The Effect of KBTS on the blood levels of chloride in SHR induced by hyperlipidemic diet.

4) Calcium 변화에 미치는 영향

혈중 Calcium 농도는 C-SHR에서는 9.8 ± 0.19 (pg/ml), H-SHR은 10.0 ± 0.10 (pg/ml), KBTS 투여군은 10.4 ± 0.40 (pg/ml)로 나타났으나 유의성은 없었다(Fig. 10).

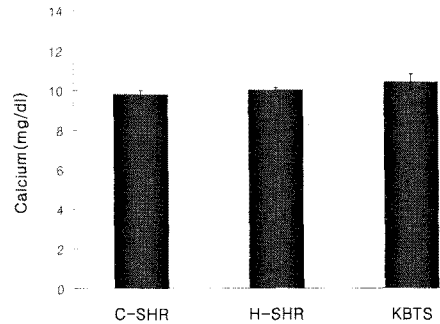


Fig. 10. The Effect of KBTS on the blood levels of calcium in SHR induced by hyperlipidemic diet.

6. Cytokine 발현에 미치는 효과

1) TNF- α 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액내의 TNF- α 발현을 분석한 결과, C-SHR에서는 26.5 ± 1.5 (pg/ml), H-SHR은 91.7 ± 3.5 (pg/ml), KBTS 투여군은 54.6 ± 2.6 (pg/ml)으로 나타나 H-SHR에 비하여 유의성 있는 ($P < 0.001$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 11).

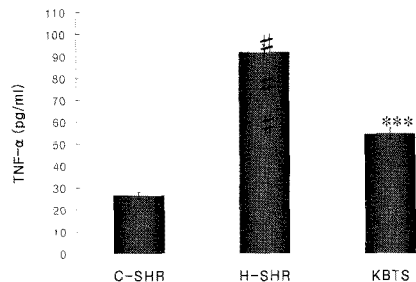


Fig. 11. Effect of KBTS on the TNF- α level in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$)
: statistically significant value compared with control(C-SHR) data by T test (# : $p < 0.05$, ## : $p < 0.01$, ### : $p < 0.001$)

2) IL-6 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액내의 IL-6 발현을 분석한 결과, C-SHR에서는 89.7±2.8(pg/ml), H-SHR은 303.1±27.0(pg/ml), KBTS 투여군은 211.7±17.5(pg/ml)로 나타나 H-SHR에 비하여 유의성 있는 (P<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 12).

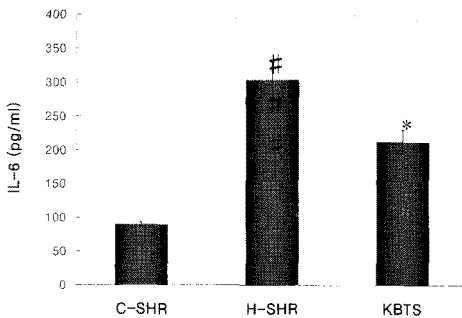


Fig. 12. Effect of KBTS on the IL-6 level in SHR induced by hyperlipidemic diet.

* : statistically significant value compared with control(H-SHR) data by T test (*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001)
 # : statistically significant value compared with control(C-SHR) 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, C-SHR에서는 34.0±2.9(pg/ml), H-SHR은 35.4±2.9(pg/ml), KBTS 투여군은 46.9±2.7(pg/ml)로 C-SHR, H-SHR에 비하여 증가하였으나 유의성은 나타나지 않았다(Fig. 13).

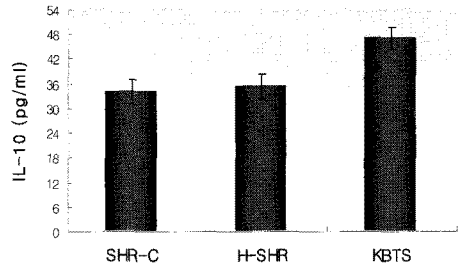


Fig. 13. Effect of KBTS on the IL-10 level in SHR induced by hyperlipidemic diet.

IV. 고찰

고혈압은 성인병 중에서 가장 기본이 되는 원인 질환으로서, 우리나라의 주요 사망 원인인 뇌졸중, 심근경색 등과 밀접한 관계가 있다¹³. 미국립보건원의 고혈압 합동 위원회(JNC 7)에서 분류한 기준에 따르면 수축기 동맥압이 120mmHg 이하, 이완기 동맥압이 80mmHg 이하가 혈압의 정상 범위로, 그 이상 상승된 상태를 고혈압이라고 정의할 수 있다¹⁴.

고혈압을 유발하는 위험 인자로 연령, 비만, 염분, stress, 유전, 혈청지질, 흡연, alcohol 등을 들 수 있으며, renin-angiotensin계의 활성화에 의한 혈관 수축과 이에 따른 aldosterone 분비에 의한 혈장량 증가, 교감신경계 활성화에 의한 심박수 및 심박출량 증가, 세포내 Na⁺ 및 Ca²⁺ 증가로 인한 말초혈관 평활근의 긴장도 증가 등에 의해 상승하는 것으로 그 기전이 밝혀져 있다^{2,13}. 특히, dopamine, epinephrine, norepinephrine과 같은 catecholamine은 주로 심혈관계에 작용하여 체액량과 전해질의 조절작용을 하고 혈관수축을 촉진하고, renin의 분비에 간접적으로 관여하며², 교감신경의 adrenergic β-수용체와 함께 심박출량을 증가시키고 긴장성 혈관수축을 유발하여 혈압을 상승시키는 것으로 보고되고 있다¹⁵.

원인의 제거로 치료가 가능한 일부 속발성 고혈

압 환자를 제외하고 본태성 고혈압 환자의 상당수는 장기간의 약물치료가 필수적이며, 아울러 stress의 완화, 식이요법에 의한 체중감소, 규칙적인 유산소 운동, 저염식 및 금연, 음주의 제한 등을 시행하여야 한다.^{2,16}

韓醫學에서는 고혈압이란 직접적인 명칭이 없으나 증상에 근거하면 특징적인 증상이 頭痛, 眩暈, 項強, 手足麻木 등으로 나타나므로, 文獻에 나타난 中風症, 眩暈症, 肝風症, 肝陽症, 項強症 등의 증상과 비슷하다.¹⁷⁻¹⁸

〈素問 至眞要大論〉¹⁹에 '諸瘧項強 皆屬于濕, 諸暴強直 皆屬于風', '諸風掉眩 皆屬于肝'이라 하여 風과 濕을 주요 原因으로 보았으며, 그밖에 頭痛, 眩暈, 肝陽, 肝風, 中風 등의 내용에 고혈압과 유사한 증상이 나타나 있으며 그 원인을 歲木太過, 外淫, 氣亂, 上氣不足, 髓海不足, 肝虛 등으로 보았다.¹⁹⁻²⁰ 이후 巢²¹와 王²²은 風邪의 入腦로 風眩, 眩暈이 나타난다고 하였고, 金元時代의 劉⁹는 風火를 원인으로 보았으며, 朱²³는 '無痰不作眩'이라 하여 痰을 原因으로 보았다. 張²⁴은 腎虛를 원인으로 보아 眩暈이 發한다고 보았다. 현대 中國¹⁷에서는 고혈압을 眩暈, 肝陽, 中風 등의 범주에 포함시켜 風, 火, 痰, 虛 등 4가지를 원인으로 보았고, 調氣, 疎風, 祛痰, 清熱瀉火 및 補陰, 養血 등을 治法의 基本原則으로 하고 있다.⁵⁻⁸

防風通聖散은 金代 劉河間의 『宣明方論』⁹에 최초로 收載된 方劑로서 風熱과 飢飽勞役의 內外諸邪에 損傷되어 氣血이 沸鬱하고 表裏와 三焦가 俱實한 證을 治療할 목적으로 立方되었으며, 이후에 諸風熱, 瘡疹, 瘡疥, 頭生白屑, 面鼻紫赤, 肺風瘡, 大風癩疾, 熱結二便不通, 酒毒 등에 發汗과 大小便排泄, 解熱의 功效를 가진 方劑로 이용되었다.²⁵

지금까지 防風通聖散은 腦血流力學¹⁰, 지질대사¹¹ 등 다양한 질환들에 대해 유의성 있는 보고가 있었으며, 고혈압에 대한 실험연구논문으로 李⁷는 祛風清熱法으로 防風通聖散을, 宋²⁶은 清熱瀉火法으로 淸心降火丸을, 朴²⁷은 大柴胡湯加味方으로 고

혈압에 미치는 효과를 실험적으로 연구하여 유의성이 있음을 입증하였다.

이에 저자는 防風通聖散³⁰에 豨蠃³¹⁻³³, 牛膝³³⁻³⁴, 鈞鉤藤^{33,35}, 藿香^{33,36}, 石菖蒲^{33,37}, 生薑³³, 陳皮^{33,38}, 烏藥^{33,39} 등 降壓에 유의한 약물을 加味한 加味防風通聖散으로 고cholesterol 식이 유발성 고혈압 白鼠의 고혈압에 미치는 영향을 알아보고자 실험을 진행하였다.

혈압 및 심박수에 미치는 加味防風通聖散의 효과를 검토하면, C-SHR과 H-SHR 사이에는 유의성이 없었으나, KBTS 투여군이 H-SHR에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 특히 혈압은 KBTS 투여군이 C-SHR과 H-SHR에 비하여 유의성(p<0.001)을 보여주어 加味防風通聖散이 혈압강하와 심박수를 저하시키는 효과가 있음을 알 수 있다.

혈장성분 분석으로 aldosterone과 catecholamine, 전해질의 농도를 측정하였다. Aldosterone의 주요 작용은 원위세뇨관의 ion 교환 부위에 작용하여 Na⁻, OH⁻ 재흡수와 K⁺, H⁺ 분비를 촉진하여 세포 외액량이나 전해질 농도를 정상으로 유지하는 역할을 한다. 즉, 각종 고혈압 질환이나 체액, 전해질 이상을 수반하는 여러 가지 질환을 진단하고 감별할 수 있는데²⁹, 본 실험에서 H-SHR은 C-SHR에 비하여 유의성 있는 증가를 보였으나, KBTS 투여군은 H-SHR에 비하여 유의성(p<0.01) 있는 감소를 보여주었다. 이는 加味防風通聖散이 renin-angiotensin-aldosterone계라는 腎性 hormone에 의한 혈압 조절 체계에 작용하여 혈장량의 증가에 의한 혈압상승을 억제하는 것으로 사료된다.

또한, catecholamine은 교감신경 및 부신수질에 존재하여 여러 가지 역할을 수행하는데, 생체에는 dopamine, epinephrine, norepinephrine 등 3종류가 있다. Catecholamine이 교감신경계에 미치는 영향 중에서 dopamine은 저혈압, 속 그리고 특정한 신부전 치료에 이용하는데 장관과 심장혈관을 확장하고 나트륨 배설을 촉진한다. Norepinephrine은 저혈압 상태에서 혈압을 상승하고 혈액순환을 유

지하는데 이용되며 말초혈관 수축이 주작용이며, epinephrine은 부신수질에서 분비되어 전신으로 영향을 미치고 주로 승압제로 이용된다.^{2,29}

본 실험에서 dopamine과 epinephrine은 H-SHR이 C-SHR에 비하여 유의성($p < 0.001$) 있는 증가를 보였으나, KBTS 투여군은 H-SHR에 비하여 유의성($p < 0.05$) 있는 감소를 보였다. 하지만 norepinephrine은 각 실험군에서 모두 유의성이 없었다. 이 실험을 통하여 加味防風通聖散은 catecholamine 중 dopamine, epinephrine에 좀더 민감한 작용을 하여 교감신경계를 안정시켜 혈관수축을 감소시킴으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

그렇지만 전해질 검사에서는 C-SHR, H-SHR 및 KBTS 투여군에서 유의성이 없었는데, 본태성 고혈압의 기전으로 알려진 sodium 배설의 결함에 대해서는 효과가 인정되지 않았고 말초저항의 증가에는 renin-angiotensin 외에도 많은 요인들이 있으므로 본 실험만으로는 효과를 단정할 수 없다.

Cytokine은 면역자극에 의해 생성되어 면역반응을 일으키며, cytokine이 면역과 염증반응에 조절기능을 나타내기 위해서는 특이성과 고도의 친화력을 갖춘 표적세포와 결합해야 한다.³⁰

TNF와 IL-6는 주로 단핵구에서 분비되는 cytokine으로 주로 세포침윤을 촉진하고 염증에 관여한다. 단핵식세포에 의해 포식된 항원은 MHC class II 옆에 발현되어 T helper(Th) 림프구에 제공되어 cytokine을 분비하게 한다.³⁰ IL-6, IL-10은 virus나 변형된 암세포에 관여하는 면역반응으로 주로 CD8+ 세포독성 림프구, 자연살해세포(NK세포), LAK 세포에 의해 매개되며, 세포독성을 활성화시키는 cytokine이다.³⁰ 또한, IL-10은 면역실행세포의 작용과 염증반응을 억제하는 광범위한 면역조절 cytokine으로⁴⁰, 여러 면역세포들에서 분비되어지면 Th1세포의 IFN- γ 와 IL-2효과를 억제하며, 단핵구의 MHC class II, CD23, ICAM-1 및 B7.1과 B7.2의 발현을 억제하여 항염증 작용을 나타낸

다.³⁰ 이런 작용 때문에 IL-10은 T세포의 활성화를 저해하고, 세포매개 면역반응을 종결시키는 작용을 한다.⁴⁰

그러므로 고혈압 및 고지혈증 등의 순환계 질환이 여러 가지 기관의 내피세포의 침해와 혈액응고의 변화를 동반하는 질환으로서 TNF- α , IL-6, IL-10발현의 변화를 평가하기 위해 본 실험을 시행하였다. TNF- α 의 발현은 H-SHR은 C-SHR에 비하여 유의성($p < 0.001$) 있는 증가를 보였으나, KBTS 투여군은 H-SHR에 비하여 유의성($p < 0.001$) 있는 감소를 보였다. IL-6의 경우에도 H-SHR은 C-SHR에 비하여 유의성($p < 0.001$) 있는 증가를 보였으나, KBTS 투여군은 H-SHR에 비하여 유의성($p < 0.05$) 있는 감소를 보였다. 그렇지만 IL-10의 경우에는 KBTS 투여군이 H-SHR에 비하여 증가하였으나 유의성은 없었다. 이 실험에서 加味防風通聖散은 고혈압을 유발하는 요인에 관계되는 cytokine의 생성에 영향을 미치는 것으로 보이며 고혈압에도 유의한 것으로 사료된다.

이상의 실험 결과를 종합해 보면 加味防風通聖散은 기본적으로 혈압을 유의성 있게 감소시키는데, 이는 aldosterone 함량 감소를 통한 체액성 조절 및 dopamine, epinephrine 함량 감소를 통한 신경성 조절에 작용함으로써 혈압 상승 억제를 나타내는 것으로 관찰되었다. 또한 cytokine의 생성에도 영향을 주는 것으로 관찰되어 혈관 내벽의 손상을 방지하는 것으로 보인다. 이러한 加味防風通聖散이 고지혈증을 동반한 고혈압의 치료와 혈관 질환에 활용 가치가 높을 것으로 보여지며, 뇌졸중의 예방에도 응용이 가능할 것으로 사료된다.

V. 結 論

加味防風通聖散이 고cholesterol 식이 자발성 고혈압 白鼠의 고혈압에 미치는 영향을 입증하기 위하여 자발성 고혈압성 白鼠(C-SHR)와 SHR에

cholesterol 투여에 의한 고지혈 白鼠(H-SHR)와 H-SHR에 加味防風通聖散을 투여한 KBTS 투여 군으로 혈압 및 심박수, aldosterone, catecholamine, 전해질 등의 혈장 성분 및 IL-10, IL-6, TNF- α 등의 cytokine을 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味防風通聖散은 혈압강하 및 심박수 감소에 유의성이 있었다.
2. 加味防風通聖散은 aldosterone 농도 감소에 유의성이 있었다.
3. 加味防風通聖散은 dopamine과 epinephrine 농도 감소에 유의성이 있었으나, norepinephrine 농도는 감소하였지만 유의성이 없었다.
4. 加味防風通聖散은 전해질 농도 변화에는 유의성이 없었다.
5. 加味防風通聖散은 TNF- α 와 IL-6 발현 감소에 유의성이 있었으나, IL-10 발현에 있어 증가하였지만 유의성이 없었다.

참 고 문 헌

1. 2004년 사망원인 통계연보, 통계청, 2005.
2. 대한내과학회 해리순내과학 편집위원회 편. HARRISON'S 내과학. 서울: 도서출판MIP; 2003. p.276-84, 441-54, 1418-28, 1456-72, 2441.
3. 의학교육연수원편. 가정의학. 3판. 서울: 서울대학교출판부; 2001. p.414-25.
4. 全國韓醫科大學心系內科學教室編. 心系內科學. 서울: 書苑堂; 1999. p.189-201.
5. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京: 人民衛生出版社; 1981. p.1530.
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.301-4, 347-54.
7. 이남훈, 신길조, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 防風通聖散이 高血壓 高脂血症에 미치는影響. 경희의학. 1991;7(1):101-9.
8. 宋根, 曹基湖, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮. 小陷胸湯 및 加味小陷胸湯의 高脂血症에 對한 實驗的 研究. 경희의학. 1993;9(1):83-92.
9. 劉完素. 宣明方論 卷十一(文淵閣書庫全書. 中醫學大系). 서울: 麗江出版社; 1988. p.768.
10. 김경선, 전홍열, 전상윤, 홍석, 강화정, 김종석. 防風通聖散이 白鼠의 腦血流力學에 미치는 機轉 研究. 대한한방내과학회지. 2002;23(1):91-8.
11. 안정미, 김성수, 신현대. 防風通聖散이 肥滿誘導白鼠의 體重 및 脂質代謝에 미치는 影響. 경희의학. 1993;9(1):69-82.
12. 이장천. 加味防風通聖散이 고지방식이 급여 흰 쥐의 체지방구성과 항산화능에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(2):69-75.
13. 김기훈, 문재우. 公衆保健學. 서울: 정문각; 1999. p.337-47.
14. A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C.ushman, L.A. Green, J.L. Izzo, D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T. Wright, E.J. Roccella and the National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003;289:2560-71.
15. 김종규. 生理學. 서울: 정문각; 1998. p.46, p.300-1.
16. 陳貴廷, 楊思澍. 實用中西醫結合診斷治療學. 서울: 一中社; 1992. p.366-72.
17. 上海中醫學院編. 中醫內科學. 香港: 商務印書館; 1981. p.297-308.
18. 김지웅, 김영균, 권정남, 박지은. 고혈압의 원인에 관한 문헌적 고찰. 대한한방내과학회지. 2000;21(5):739-45.
19. 洪元植編. 校勘直譯黃帝內經素問. 서울: 傳統文化研究會; 1994. p.119, 241, 371, 400, 432, 474.
20. 洪元植編. 校勘直譯黃帝內經靈樞. 서울: 傳統文

- 化研究會: 1994, p.196, 220, 238, 261, 265, 357, 517, 525.
21. 巢元方. 巢氏諸病源候論校釋. 서울: 도서출판정담: 1993, p.58-9, p.483.
 22. 王燾. 外臺秘要. 서울: 成輔社: 1975, p.403.
 23. 方廣. 丹溪心法附餘(上). 서울: 대성문화사: 1993, p.449-51.
 24. 張介賓. 景岳全書. 서울: 행림출판사: 1975, p.241-4.
 25. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 서울: 明寶出版社: 1992, p.8, p.52-3.
 26. 宋美德. 清心降火丸이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 1995;16(1):403-18.
 27. 朴致相, 朴昌國, 韓承東, 朴淳達. 大柴胡湯加味方이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 1998;19(2):159-84.
 28. 황도연. 대역 증맥 방약합편. 서울: 남산당: 2000, p.122-3.
 29. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일 3판. 서울: 의학문화사: 2000, 587-91, 609-12.
 30. 대한천식 및 알레르기 학회. 천식과 알레르기 질환. 서울: 군자출판사: 2002, p.55-8.
 31. 최동일, 함인혜, 박규하, 최호영, 희침류 한약재의 포제가 혈압에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2005;20(1):53-61.
 32. 김호철, 안덕균, 이상인. 생희침과 주증희침 추출물이 자발성고혈압흰쥐의 항고혈압작용에 미치는 영향. 대한본초학회지. 1998;13(1):53-8.
 33. 康秉秀 外. 本草學. 서울: 永林社: 1998, p.136-7, 276-7, 292-4, 347-8, 355-6, 427-8, 503-4, 523-4.
 34. 한주원, 오민석. 方藥合編中 牛膝 및 續斷을 포함하는 處方에 대한 考察. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2005;14(1):179-86.
 35. 권형수, 오용성, 장우석, 이소연, 박치상, 박창국. 白鼠의 局部 腦硬塞에 대한 鈞鉤藤의 神經保護 效果. 대한한방내과학회지. 2003;24(2):181-9.
 36. 구창모, 선중기, 김호현, 남창규. 藿香正氣散이 家兔의 수축혈관에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2003;24(2):260-8.
 37. 이금수, 정현우, 강성용. 石菖蒲가 白鼠의 腦軟膜動脈의 直徑에 미치는 機轉研究. 대한본초학회지. 2000;15(2):1-7.
 38. 강성용. 陳皮의 腦血流量學에 관한 研究. 대한본초학회지. 2000;15(1):59-65.
 39. 이인, 김종길, 김혜정, 이기상, 문병순. 烏藥順氣散이 白鼠의 血壓 및 局所 腦血流量에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1999;20(2):325-37.
 40. 오찬호 역. 신면역학입문. 서울: 지구문화사: 1997, p.63, 118, p.120-8, 175-87.