

원 저

마황 복용이 정상인의 심박변이도에 미치는 영향에 대한 무작위배정 이중맹검 임상연구

손동혁¹, 형레창¹, 김락형², 정승일³, 서의석¹, 장인수¹

¹우석대학교 한의과대학 한방내과학교실, ²한방신경정신과학교실

³전주생물소재연구소

Effect of *Mahuang* on Heart Rate Variability in Adults : a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial

Dong-hyuk Son¹, Li-chang Hsing¹, Lak-hyung Kim²
Seung-il Jeong³, Eui-seok Seo¹, In-soo Jang¹

¹Department of Internal Medicine,

²Department of Oriental Neuropsychiatry College
of Korean Medicine, Woosuk University

³Jeonju Biomaterials Institute

Objectives : *Mahuang* (*Ephedra sinica*), well known as an herbal medicine in the East and West, contains a relatively high percentage of ephedrine known as sympathomimetic alkaloid. We investigated the effects of *Mahuang* on sympathetic nervous system with heart rate variety (HRV). Time and frequency domain analysis of HRV is a noninvasive technique capable of providing information on autonomic modulation of the sinus node.

Methods : We investigated 57 healthy volunteers consisting of 37 subjects in the *Mahuang* group and 20 subjects in the placebo group. Study form was a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. The 37 subjects in the *Mahuang* group took 3 *Mahuang* capsules (1 capsule equivalent to 2g herb *Mahuang*) twice a day at 10 a.m. and 2 p.m., while the 20 subjects in the placebo group took 3 placebo-capsules filled with glutinous rice powder at the same times. *Mahuang* medicine and placebo medicine were made into opaque capsules. We measured HRV at 3 p.m. 1 or 2 days before medication and at 3 p.m. after medication.

Results : Mean-RR and SDNN of the *Mahuang* group significantly decreased compared with that of the placebo group, but the heart rate of the *Mahuang* group significantly increased compared with the placebo. HRV-Index, RMSSD and SDSD of the *Mahuang* group significantly decreased compared with that of the placebo group, but PNN50 of the *Mahuang* group significantly increased compared with placebo. Ln(TP), Ln(VLF), Ln(LF) and Ln(HF) of the *Mahuang* group significantly decreased compared with those of the placebo group. There were no significant differences in normalized LF, normalized HF and LF/HF ratio between the *Mahuang* and placebo groups.

Conclusion : The results suggest that *Mahuang* in healthy adults tends to reduce the autonomic nervous system within the normal range.

Key Words : Ephedra, *Mahuang*, heart rate variability(HRV), clinical trial, herbal medicine

- 접수 : 2007년 2월 3일 · 논문심사 : 2007년 2월 5일
- 채택 : 2007년 2월 24일
- 교신저자 : 장인수, 560-833 전북 전주시 완산구 중화산동
2가 5번지 우석대전주한방병원 한방2내과
(Tel : 063-220-8608, Fax : 063-220-8616
E-mail : kmdjang@woosuk.ac.kr)

서 론

마황은 한의학에서 發汗解表, 平喘止咳, 利水消腫, 祛濕止痛의 효능이 있는 약물로서¹⁾, 「傷寒論」에서 太陽病 치료의 대표적 처방인 ‘麻黃湯’에서

언급될 정도로 오래 전부터 다용해왔던 약물이다²⁾.

마황에는 에페드린(ephedrine) 계통의 알칼로이드가 다량 함유되어 있어서 약리학적으로 중추흥분작용, 교감신경항진작용, 항염증작용, 항알러지작용, 혈압상승작용, 이뇨작용을 갖고 있으며, 특히 복용시 고혈압, 빈맥, 진전, 불면증 등을 유발하기도하여 대표적인 교감신경항진작용이 있는 약재로 알려져 있다³⁾.

심박변이도(heart rate variability : HRV)는 심장박동의 변화를 시간영역과 주파수영역으로 구분하여 분석하는 방법으로서⁴⁾, 자율신경계 활동도를 측정하는데 신뢰성과 재현성이 높아, 최근 활발한 연구가 시도되고 있다^{4,5)}. 심박변이도를 이용한 자율신경의 활동도를 평가한 보고로, 곽 등⁵⁾은 라벤다 정유를 흡입하게 한 후 이에 대한 반응도를 심박변이도로 평가하였으며, Preini 등⁶⁾은 휴식시와 운동시의 자율신경의 활동도 변화를 심박변이도로 평가하였다.

저자들은 마황 복용에 따른 이상반응에 대한 예비연구⁷⁾와 HRV를 이용하여 마황복용이 자율신경에 미치는 반응도를 평가해보고자 예비연구⁸⁾를 수행한 바 있으며, 그 결과를 바탕으로 보다 체계적인 임상연구를 진행하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 연구대상

건강성인 중 마황의 약리작용 부작용 및 연구진행사항에 대한 구체적인 설명을 듣고 이를 이해하였으며, 스스로 임상시험 참가동의서를 작성한 25세 이상 40세 이하의 남녀 59명을 대상으로 하였다.

2) 선정기준

심혈관계 또는 자율신경계 질환의 병력이 없고,

자율신경계에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있지 않으며, 심전도상 동조율(sinus rhythm)을 가진 성인지원자를 대상으로 하였으며, HRV 측정 전일과 측정일에 음주, 흡연, 카페인 음료 등을 섭취하지 않고, 약물을 정해진 시간에 철저히 복용한 자를 대상으로 하였다^{9,10)}.

3) 배제기준

시험 전일과 측정일에 음주, 흡연, 카페인 음료 등의 섭취를 한 자, 현재 혈압약 및 기타 약물을 복용하는 자, 심혈관계 질환의 과거력이 있는 자, 임신부 및 임신가능성이 있는 자, 약물복용이나 HRV의 측정을 1회라도 누락한 자는 배제하였다^{9,10)}.

2. 연구재료 및 실험기기

1) 마황

마황은 중국의 山西省에서 수입된 초마황(*Ephedra sinica* STAPF.)의 草質莖을 건조시킨 것을 사용하였다. 마황복용군은 별도 제작된 마황캡슐을 2회에 걸쳐 1회당 3캡슐씩 총 6캡슐을 복용하였고, 이는 1일 동안 마황 12g의 전탕액에 해당하는 분량이었다.

2) 마황캡슐과 위약캡슐의 제작 방법

마황을 전탕한 후 전탕액을 동결건조하여 분말로 만들고, 동결건조된 마황분말의 g당 pseudoe-
phedrine 함량을 측정하였다^{3,11)}. 이를 토대로, 1캡슐당 2g의 마황전탕액을 동결건조한 분량이 되도록 부형제를 혼합하여 마황캡슐을 제작하였다^{3,11)}. 캡슐은 250 mg용이었으며 내용물을 확인할 수 없는 불투명한 적갈색 캡슐을 사용하였다. 위약캡슐은 찹쌀을 분말로 만들어 마황캡슐과 동일한 외형의 캡슐에 넣어 제작하였다.

3) HPLC를 이용한 마황시료 중의 Pseudoephedrine의 함량조사

(1) 추출 및 검액제조

마황전탕액을 동결건조하여 분말로 만들고, 동결건조된 마황분말 약 5.0 g을 메탄올 20 mL과 혼

합하여 30분 정도 초음파로 추출한 다음, 원심분리하여 상등액을 취하였다. 잔류물에 다시 메탄올 20 mL를 써서 이 조작을 2회 반복하였으며, 추출액을 모두 합하여 메탄올을 넣어 100 mL로 하여 검액을 제조하였다^{3,11)}.

(2) 표준액제조

표준품 염산슈도에페드린(Pseudoephedrine HCl) 약 50 mg을 희석시킨 메탄올을 넣어 20 mL로 한 후, 이 중 2 mL를 취하여 메탄올 100 mL로 녹여 표준액으로 하였다^{3,11)}(fig. 1).

(3) 검출기기 및 크로마토그래피 조건

Pseudoephedrine의 정량에 사용한 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)는 Shimadzu LC-10AD system(Japan)을 사용하였으며, UV검출

기(Shimadzu, LC-10AVP, Japan) 210 nm에서 검출하였다. 그리고, 컬럼은 VP-ODS (Shimadzu, 250 L × 4.6 mm)을 사용하였으며, 이동상은 CH₃CN-K₃PO₄(3% triethylamine; 4:96, v/v)로 pH 3.0 조건에서, 유속은 1.0 mL/min이었다.

(4) 시료중의 Pseudoephedrine의 함량

마황의 주성분인 pseudoephedrine 함량의 정량 분석에 있어, 앞에서 기술한 조건으로 얻은 크로마토그램은 Fig. 2와 같았다. 크로마토그램에서 염산 슈도에페드린 표준품의 retention time이 16.734에 나타났으며(a, b), 농도에 따른 signal의 면적비로 얻은 검량선을 분석해본 결과, 마황 1g당 pseudoephedrine 2.6961 mg이 들어있음을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

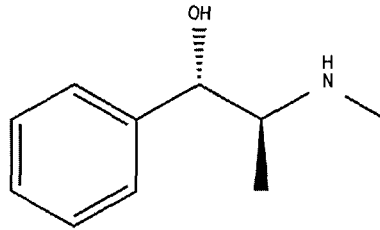


Fig. 1. Chemical structure of pseudoephedrine.

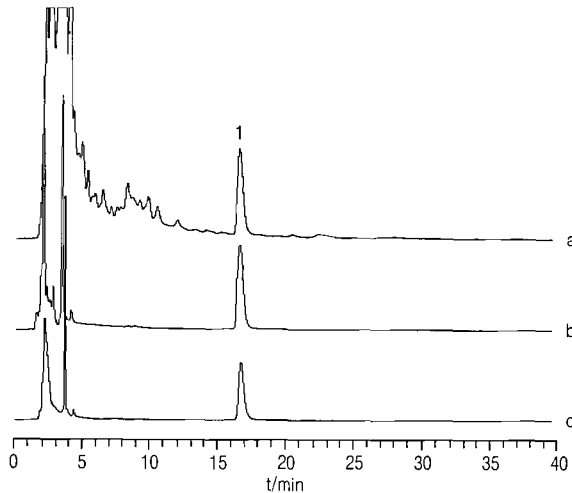


Fig. 2. Chromatograms of pseudoephedrine from *Mahuang*. a: sample, b: ephedrine, c: ephedrine-2 : above all of HPLC chromatograms. 1: pseudoephedrine

4) 측정기기

HRV의 분석을 위해 사용한 심전도 측정기기는 QECG-3(Laxtha, Korea)였으며, 측정결과 분석을 위해서는 LXSMD1-1, LXSMD5-1 소프트웨어를 사용하였다.

3. 임상시험 형식

본 임상시험은 우석대부속한방병원 임상시험심사위원회(institutional review board : IRB)의 승인을 받았으며, 임상시험 전에 본 시험의 목적과 내용에 대하여 피험자에게 상세히 설명하고, 서면동의서를 받았다.

마황복용군과 위약복용군을 난수표를 이용하여 2 : 1 비율로 무작위배정하여 나누었고, 시험자와 피시험자가 아닌 제3자로 하여금 마황캡슐과 위약캡슐을 배분 및 복용하도록 하여 연구를 진행하였다.

4. 연구방법

1) 시험약의 복용 및 HRV의 측정

시험자들은 시험일에 2회에 걸쳐 무작위배정에 따라 마황 혹은 위약캡슐을 각각 3개씩 복용하였는데, 마황복용군은 6 g(3캡슐)씩 2회로 총 12 g을 복용하도록 하였다. 1차 복용은 시험일 오전 10시-11시에, 2차 복용은 오후 2시-3시에 하도록 하였다.

HRV의 1차 측정(시험 전 측정)은 시험 전일 혹은 전전일 오후 2시-6시 사이에 하였고, 2차 측

정(시험일 캡슐 복용 후 측정)은 시험일 2차 복용 후 1시간 이후에 측정하였다.

2) HRV 측정방법

HRV의 측정시 외적환경에 의하여 자율신경계가 영향을 받지 않도록 하기위하여 실험실의 온도는 20-25℃를 유지하였고, 조명이 밝고 조용한 방에서 실시하였으며, 연구대상자는 환자용 침대에 앙와위 자세로 누워서 안정이 되기를 기다린 후 측정하였다¹²⁾.

심전도 측정기기인 QECG-3을 사용하여 전극 안쪽 금속부분이 손목과 발목 안쪽에 오도록 좌우 손목부위와 좌측발목부위에 각각 전극(electrode)을 부착하고 5분간 측정하였다.

3) HRV 측정치 분석

HRV 측정치는 우선 시간영역 분석(time domain analysis)에서 Mean-RR, Heart Rate, SDNN(standard deviation of all normal R-R intervals), Complexity 값을 분석하였고, 이외에도 HRV-Index, PNN50, RMSSD, SDDSD를 사용하였다.

또한, 주파수영역 분석(frequency domain analysis)에서는 Total power(TP), Very low frequency power(VLF), Low frequency power(LF), High frequency power(HF)의 로그변환된 값인 Log-transformed total power(이하 Ln(TP)라 함), Log-transformed very low frequency power(이하 Ln(VLF)라 함), Log-transformed low frequency power(이하 Ln(LF)라 함), Log-transformed high frequency power(이하 Ln(HF)라 함)를 이용하였으며, 정규

Table 1. General characteristics.

	Mahuang Group (N=37)	Placebo Group (N=20)	P-value
Male:Female	26 : 11 (70.3 : 29.7)	16 : 4 (80.0 : 20.0)	0.537
Height (cm)	172.01±8.79	171.42±6.41	0.563
Weight (kg)	65.27±12.69	67.84±13.51	0.461
Age (years)	26.24±4.19	26.70±3.76	0.330

Values are number(%) and mean±standard deviation(SD).

Statistical significances were based on Chi-square and Mann Whitney U test.

화된 LF(norm LF)와 정규화된 HF(norm HF) 및 LF/HF Ratio를 산출하여 분석하였다¹³⁾.

5. 통계처리

연구결과 분석은 SPSS for windows 10.0을 이용하였고, P-value는 0.05이하와 0.01이하를 유의 수준으로 검증하였다.

마황복용군의 시험 전과 시험 후의 측정치 비교 및 위약복용군의 시험 전과 시험 후의 측정치 비교를 위해서는 Wilcoxon signed rank test를 사용하였고, 마황복용군과 위약복용군 간의 변화값 비교를 위해서는 Mann-Whitney U test를 사용하였다.

결 과

1. 일반적 특성

임상시험에 참여한 최초피험자는 59명이었고, 이 중에서 시험 시작 전 참여거부사를 밝힌 1명을 배제한 58명의 지원자를 대상으로 연구를 진행하였다. 마황복용군은 38명이었고, 위약복용군은 20명이었으며, 마황복용군에서 약물복용 누락으로 1명이 중도탈락(drop-out)되어 최종적으로는 57명의 피험자를 분석하였다(Fig. 3).

마황복용군 37명과 위약복용군 20명의 성별의 분포 및 키, 몸무게, 나이의 평균값은 비교적 유사하였으며, 통계적으로 차이가 없었다(Table 1).

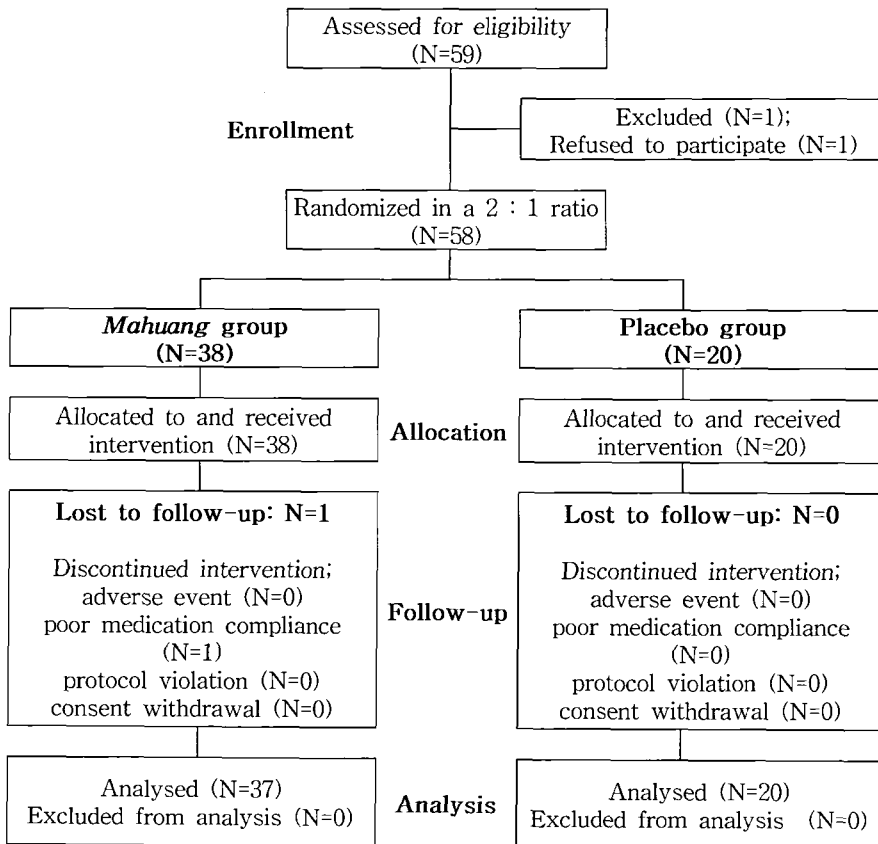


Fig. 3. Flow Diagram Enrollment and Outcome.

2. 마황복용군의 복용 전과 복용 후의 비교

마황복용군의 Mean-RR은 복용 전에 비해 48.71 ms 감소하였고, heart rate는 분당 4.39회 증가하였고, SDNN는 7.72 ms 감소하여 유의한 차이를 보였다. 하지만, complexity는 복용 전과 후에 별다른 변화를 보이지 않았다. 마황복용군의 HRV-Index, RMSSD, SDDS는 복용 전에 비해 복용 후에 유의하게 감소하였으며, PNN50은 복용 전에 비해 복용 후에 유의하게 증가하였다. 마황복용군의 Ln(TP)은 복용 전에 비해 $-0.38 \log\text{ms}^2$ 감소하였고, Ln(VLF)는 $-0.48 \log\text{ms}^2$ 감소하였고, Ln(LF)는 $-0.47 \log\text{ms}^2$ 감소하였고, Ln(HF)는 $-0.33 \log\text{ms}^2$ 감소하여 유의한 차이를 보였다. 마황복용군의 Normalized LF, Normalized HF, LF/HF Ratio는 복용 전에 비해 큰 변화를 보이지 않았다(Table 2).

3 위약복용군의 복용 전과 복용 후의 비교

위약복용군의 Mean-RR은 복용 전에 비해 64.63 ms 증가하였고, heart rate는 분당 4.31회 감소하여 유의한 변화를 보였다. 한편 SDNN는 2.78 ms 증가하였고, complexity는 0.05 증가하였으나 유의성은 없었다. 위약복용군의 RMSSD, SDDS는 복용 전에 비해 복용 후에 유의하게 증가하였으며, HRV-Index, PNN50은 복용 전에 비해 복용 후에 약간의 증감이 있었으나 유의성은 없었다. 위약복용군의 Ln(TP), Ln(VLF), Ln(LF), Ln(HF)는 모두 경미하게 증가하였으나 유의한 차이는 없었다. 위약복용군의 Normalized LF, Normalized HF, LF/HF Ratio는 복용 전에 비해 큰 변화를 보이지 않았다.

Table 2. HRV Index between Before- and After-Medication in *Mahuang* Group.

	Before-Medication	After-Medication
Mean-RR (ms)*	857.60±111.11	808.89±109.43
Heart Rate (cycle/min)*	71.20±10.08	75.59±10.82
SDNN (ms)†	42.98±13.12	35.26±9.33
Complexity	0.70±0.13	0.71±0.14
HRV-Index (%)*	20.96±6.15	16.71±4.13
PNN50 (%)†	60.63±14.28	70.77±11.82
RMSSD (ms)†	30.37±14.40	24.32±9.87
SDDS (ms)‡	37.60±17.51	31.24±12.79
Ln(TP)*	7.24±0.66	6.86±0.58
Ln(VLF)*	6.38±0.68	5.91±0.66
Ln(LF)*	5.98±0.67	5.50±0.77
Ln(HF)*	5.80±0.93	5.47±0.88
Normalized LF(nu)	53.79±14.79	50.53±17.58
Normalized HF(nu)	46.21±14.79	49.47±17.58
LF/HF Ratio	1.52±1.28	1.41±1.30

Values are mean±SD.

Mean-RR; the mean of normal R-R intervals, SDNN; the standard deviation of all normal R-R intervals

PNN50; the proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals, RMSSD; the root mean square of successive N-N interval difference, SDDS; the standard deviations differences between adjacent normal to normal intervals

Ln(TP); log-transformed total power, Ln(VLF); log-transformed very low frequency power, Ln(LF); log-transformed low frequency power, Ln(HF); log-transformed high frequency power

Normalized LF; normalized low frequency power, Normalized HF; normalized high frequency power, LF/HF Ratio; normalized LF / normalized LF

* P < 0.05, † P < 0.01 (By Wilcoxon signed rank test)

4. 마황복용군과 위약복용군의 변화값 비교

마황복용군과 위약복용군 각각의 복용 전과 복용 후의 변화값을 서로 비교하였을 때, Mean-RR은 마황복용군은 -48.71 ms 정도 감소한 반면, 위약복용군은 64.63 ms 정도 증가하였고, heart rate는 마황복용군은 분당 4.39회 증가하였으나 위약복용군은 -4.31회 감소하였으며, SDNN은 마황복용군은 -7.72 ms만큼 감소하였으나 위약복용군은 2.78 ms만큼 증가하여 두 군 간에 유의한 차이를 보였다. 한편, complexity는 유의한 차이를 보이지 않았다.

마황복용군과 위약복용군 각각의 복용 전과 복용 후의 변화값을 서로 비교하였을 때, HRV-Index, RMSSD, SDDS의 경우 마황복용군은 수치가 감소한 반면, 위약복용군은 수치가 증가하여 양 군

간에 유의한 차이가 있었다. PNN50의 경우 마황복용군은 수치가 증가한 반면, 위약복용군은 수치가 감소하여 양 군 간의 유의한 차이가 있었다.

마황복용군과 위약복용군 각각의 복용 전과 복용 후의 변화값을 서로 비교하였을 때, 마황복용군의 Ln(TP), Ln(VLF), Ln(LF), Ln(HF)의 수치는 모두 저하되었고, 위약복용군의 Ln(TP), Ln(VLF), Ln(LF), Ln(HF)의 수치는 모두 경미하게 증가하였으며, 양 군의 비교를 하였을 때 모든 항목에서 유의한 차이를 보였다.

마황복용군과 위약복용군 각각의 복용 전과 복용 후의 변화값을 서로 비교하였을 때, normalized LF, normalized HF, LF/HF Ratio는 양 군 모두에서 약간씩 증감이 있었으나 유의성은 없었다(Table 4).

Table 3. HRV Index between Before- and After-Medication in Placebo Group.

	Before-Medication	After-Medication
Mean-RR (ms)*	858.45±80.78	923.08±124.80
Heart Rate (cycle/min)*	70.50±6.89	66.19±9.42
SDNN (ms)	45.80±12.28	48.57±12.92
Complexity	0.69±0.13	0.74±0.10
HRV-Index (%)	22.60±6.77	23.11±6.62
PNN50 (%)	57.59±14.09	55.47±13.93
RMSSD (ms)*	31.80±12.81	36.37±13.22
SDDS (ms)†	39.34±15.47	45.29±16.45
Ln(TP)	7.39±0.67	7.50±0.54
Ln(VLF)	6.55±0.70	6.66±0.72
Ln(LF)	6.03±0.63	6.06±0.60
Ln(HF)	5.92±0.99	6.09±0.71
Normalized LF(nu)	52.91±19.04	49.49±18.55
Normalized HF(nu)	47.09±19.04	50.51±18.55
LF/HF Ratio	1.53±1.19	1.32±1.13

Values are mean±SD.

Mean-RR; the mean of normal R-R intervals, SDNN; the standard deviation of all normal R-R intervals

PNN50; the proportion derived by dividing NNS0 by the total number of NN intervals, RMSSD; the root mean square of successive N-N interval difference, SDDS; the standard deviations differences between adjacent normal to normal intervals

Ln(TP); log-transformed total power, Ln(VLF); log-transformed very low frequency power, Ln(LF); log-transformed low frequency power, Ln(HF); log-transformed high frequency power

Normalized LF; normalized low frequency power, Normalized HF; normalized high frequency power, LF/HF Ratio; normalized LF / normalized LF

* P < 0.01 (By Wilcoxon signed rank test)

고찰 및 결론

HRV 분석은 교감-부교감 신경의 균형상태를 평가하는 신뢰성과 재현성이 높은 비침습적인 자율신경 기능평가방법으로서 심장주기(R-R interval)의 시간적 변동을 측정, 정량화한 것을 말한다⁹⁾. 정상인은 안정상태에서도 심장의 박동과 박동간의 간격(R-R interval)의 미세한 변화가 관찰된다. 심장의 박동은 끊임없이 변화하며, 체내의 환경에 대해 항상성 유지를 위한 인체의 조절기능을 하며, 이는 동방결절에 대한 자율신경계의 조절 작용 및 동방결절의 자발적 흥분에 의해 결정된다¹⁴⁾.

1960년대 태아의 스트레스시 심박 간격의 변화 정도가 감소한다는 것이 알려지면서 HRV에 대한 인식이 시작되었고¹⁵⁾, 1975년 Theorell 등¹⁶⁾이 급

성심근경색 후 HRV의 감소가 사망 위험요인이 된다는 것을 보고하면서부터 HRV에 대한 본격적인 연구가 이루어졌다. 1996년 유럽심장의학회와 북미심조울진기생리학회에서 HRV의 측정방법, 생리적 해석 및 임상적 사용의 표준을 제정한 이후¹⁷⁾, 심근경색이나 울혈성심질환 후, 관상동맥조영술 시행시 사망률을 예측하고 심장이식 후의 거부반응의 위험도를 결정하는데 사용되었으며¹⁸⁾, 최근에는 심장관련 질환뿐 아니라 각종 질환, 정신심리적인 질환 및 환자의 자율신경기능을 평가, 분석하는데 있어서 광범위하게 연구되고 있다¹⁹⁾.

한의학적으로 마황은 마황과(Ephedraceae)에 속하는 초마황(Ephedra sinica STAFF.), 목적마황(Ephedra equisetina BGE.), 중마황(Ephedra intermedia SCHRENK et C.A. MEY.)의 草質莖을 건조한 것

Table 4. The Comparison of the Differences of HRV Index between *Mahuang* Group (N=37) and Placebo Group (N=20).

	<i>Mahuang</i>	Placebo
Mean-RR (ms)*	-48.71±130.43	64.63±78.71
Heart Rate (cycle/min)*	4.39±12.27	-4.31±6.16
SDNN (ms)*	-7.72±13.48	2.78±9.30
Complexity	0.01±0.16	0.05±0.16
HRV-Index (%)*	-4.25±6.53	0.51±5.79
PNN50 (%)*	10.14±14.98	-2.12±10.98
RMSSD (ms)†	-6.04±15.06	4.57±9.74
SDSD (ms)†	-6.36±18.72	5.95±12.12
Ln(TP)*	-0.38±0.68	0.11±0.56
Ln(VLF)†	-0.48±0.85	0.10±0.83
Ln(LF)†	-0.47±0.81	0.02±0.70
Ln(HF)*	-0.33±0.92	0.18±0.53
Normalized LF(nu)	-3.26±16.63	-3.42±12.38
Normalized HF(nu)	3.26±16.63	3.42±12.38
LF/HF Ratio	-0.11±1.25	-0.21±0.88

Values are mean±SD.

Mean-RR; the mean of normal R-R intervals, SDNN; the standard deviation of all normal R-R intervals

PNN50; the proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals, RMSSD; the root mean square of successive N-N interval difference, SDSD; the standard deviations differences between adjacent normal to normal intervals

Ln(TP); log-transformed total power, Ln(VLF); log-transformed very low frequency power, Ln(LF); log-transformed low frequency power, Ln(HF); log-transformed high frequency power

Normalized LF; normalized low frequency power, Normalized HF; normalized high frequency power, LF/HF Ratio; normalized LF / normalized LF

* P < 0.01 (By Mann Whitney U test)

으로²⁰⁾, 發汗, 平喘, 利水의 효능이 있어서, 傷寒病 表實證으로 發熱惡寒無汗 頭痛鼻塞 骨節疼痛이 있을 때 이를 다스렸고, 咳嗽氣喘, 風水浮腫, 小便不利, 風邪頑痺, 皮膚不仁, 風疹 등을 치료하는 약물로 사용되었다^{2,20,21)}. 마황을 복용할 경우에 혈관수축, 심계항진, 심장자극유발, 불면, 혈압증가 등 교감신경 흥분시 나타나는 증상이 유발되는 경향이 보이므로³⁾, 저자들은 마황복용시 자율신경계에 어떠한 변화가 생기는지를 연구해 보고자 하였다.

이에 저자들은 자율신경계 평가를 위하여 HRV 측정을 통해 마황의 영향을 분석하였다. 마황의 대표적인 지표물질의 하나인 pseudoephedrine을 정량한 결과 마황 1g당 2.6961 mg이 함유되어 있음을 확인하였으며, 이를 토대로 5.4 mg의 pseudoephedrine이 함유된 마황캡슐(마황 2g에 해당)을 제작하였다. 마황복용군과 위약복용군은 각각 마황과 위약을 6g(3캡슐)씩 1일 2회 복용하였다. 마황 복용량(6g)은 마황복용량에 따른 이상반응에 대한 저자들의 예비연구를 바탕으로 결정하였다⁷⁾.

본 연구는 서면동의서를 받은 총 59명의 지원자를 대상으로 연구를 시작하였다. 그러나, 시험 시작 전에 참여거부 의사를 밝힌 1명이 제외되었고, 시험 진행과정 중 약물복용 누락으로 마황복용군에서 1명이 탈락되어 최종적으로는 마황복용군 37명, 위약복용군 20명으로 총 57명을 분석하였다.

HRV 분석은 주로 시간영역 분석과 주파수영역 분석으로 나누어지는데, 심전도의 QRS파에서 R 피크 사이의 간격을 R-R 간격이라 하며 R-R 간격의 변화율(RR interval variability : 이하 RRV라 함)은 일정 표준편차 범위 내에서 계속 변화하는 것으로 이를 분석한 것이 HRV이다¹⁷⁾. 시간영역 분석은 일차통계분석법과 위상분포 분석법을 통해, 주파수영역 분석은 파워스펙트럼 분석법을 통해 여러 가지 변수로 추출된다¹⁷⁾. 최근 들어 컴퓨터의 발달로 대량의 수치분석이 단시간 내에 가능해지고 수치분석방법이 발달하면서 심박주기를

다량으로 저장하여 파워스펙트럼 분석을 시행하는 것이 가능해졌으며, 각 주파수영역에서의 심박주기의 변화량과 그에 상응하는 자율신경계의 활성 정도를 객관적으로 수치화할 수 있게 되었다¹⁴⁾.

시간영역 분석의 일차통계분석에서 Mean-RR은 R피크 간격의 평균값으로 단위는 ms이며, Mean-HRV는 평균 심박수이다. SDNN(standard deviation of all normal R-R intervals)은 이웃한 R피크 간격 간 즉 RRV의 표준편차로서 단위는 ms이며, Complexity는 RRV 파형의 복잡도를 정량화 한 값으로 0-1사이의 값을 가진다. SDNN과 Complexity는 표준범위 이내에서 높을수록 심기능이 좋고, 건강한 상태를 의미한다^{14,17)}.

Mean RR의 경우 마황복용군은 -48.71 ± 130.43 ms 정도 감소를, 위약복용군은 64.63 ± 78.71 ms 정도 증가를 보여 양 군 간에 유의한 차이를 보였다. Heart Rate의 경우 마황복용군은 4.39 ± 12.27 회 정도 증가를, 위약복용군은 -4.31 ± 6.16 회 정도 감소를 보여 양 군 간에 유의한 차이를 보였다. SDNN은 마황복용군은 복용 전후에 -7.72 ± 13.48 ms의 감소를 위약복용군은 2.78 ± 9.30 ms의 증가를 보여 양 군 간에 유의한 차이를 보였다. 하지만, Complexity에서는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 요컨대, 마황을 복용할 경우 심박수가 증가하고, 스트레스에 대한 저항도는 다소 감소함을 알 수 있었다.

HRV-index는 RR간격의 확률분포도의 기하학적 모양에 대한 특징을 정량화한 변수로서 높을수록 건강한 상태로 평가되며, 이 값이 낮으면 부교감 신경계에 관여하는 미주신경 활성도 감소로 인해 교감신경계가 빈번하게 활성화되므로 심장의 전기적 불안정성을 초래할 우려가 크다고 할 수 있다^{14,17)}. PNN50(the proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals)은 위상 분포를 표시한 그래프에서 두 점 사이의 거리가 50 ms 이내에 해당하는 점들의 비율을 의미하고, RMSSD(The square root of the mean of the

sum of the squares of differences between adjacent normal to normal intervals)는 RR간격 차이의 RMS 평균이고, SDDS(Standard deviations differences between adjacent normal to normal intervals)는 RR간격 차이의 표준편차이다. 일반적으로 HRV-index, RMSSD 및 SDDS는 높을수록 심기능이 좋은 것이며, PNN50는 작을수록 건강한 상태로 평가된다^{14,17}.

마황복용군의 HRV-index는 20.96±6.15%에서 16.71±4.13%로 -4.25±6.53%만큼 유의하게 감소하는 경향을 보여 마황이 미주신경의 활성도를 떨어뜨리는 작용이 있는 것으로 사료되었다.

마황복용군의 PNN50은 유의하게 증가하고, RMSSD, SDDS 값은 유의하게 감소하였으며, 위약복용군은 RMSSD, SDDS 값이 유의하게 증가하였다. 양 군 비교에서는 PNN50, RMSSD, SDDS 모두에서 유의한 차이를 보였다. 그런데, 모든 결과치에서 마황이 심기능을 다소 저하하는 작용을 하는 것으로 나타났다.

주파수영역 분석에서는 TP(total power), VLF(very low frequency ; 0.0033-0.04 Hz에 해당하는 주파수 대역의 강도), LF(low frequency ; 0.04-0.15 Hz에 해당하는 주파수 대역의 강도), HF(high frequency ; 0.15-0.4 Hz에 해당하는 주파수 대역의 강도)의 수치를 이용하여 분석한다¹⁹). 본 연구에서는 TP, VLF, LF, HF의 로그스케일로 표시한 값을 분석 자료로 사용하였는데, 보통 VLF > LF > HF 순서로 나타난다. Ln(VLF), Ln(LF), Ln(HF)는 각각 VLF, LF, HF의 로그 변환값으로 단위는 logms²이다. Ln(VLF)와 Ln(HF)는 표준범위 내에서 높을수록, Ln(LF)는 표준범위 내에서 낮을 수록 건강하다고 여겨진다. Ln(LF)는 부교감 신경계의 활성도도 반영하나 비교적 교감신경계의 활성도를 반영하고, Ln(HF)는 부교감 신경계의 활성도를 반영하며, Ln(TP)가 감소할 경우 자율신경계의 활성도의 감소를 의미한다.

마황복용군에서는 Ln(TP), Ln(VLF), Ln(LF),

Ln(HF) 값이 모두 복용 전에 비해 복용 후에 감소하는 경향을 보였으므로 이는 마황이 자율신경계의 전반적인 기능을 떨어뜨리는 작용이 있음을 보여준다고 할 수 있다. 또한 마황복용군과 위약복용군의 복용 전후의 변화값을 상호 비교하였을 때 역시 마황복용군의 변화값이 위약복용군에 비해 유의하게 차이가 있었다.

LF를 정규화한 normalized LF는 LF/(TP-VLF)×100으로 계산되며, HF를 정규화한 normalized HF는 HF/(TP-VLF)×100으로 계산된다. 단위는 nu이며, normalized LF는 표준범위 내에서 낮을수록, normalized HF는 준범위 내에서 높을수록 건강하다고 여겨진다. LF/HF Ratio(LHR)는 normalized LF와 normalized HF의 비율로서 부교감신경계의 활성도를 상쇄한 값으로 교감신경계의 활성도와 연관이 있으며 표준범위에서 LF : HF가 6 : 4일 때 자율신경의 균형이 이상적이라고 본다^{14,17}).

마황복용군이나 위약복용군에서 모두 normalized LF는 감소하고, normalized HF는 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다. LF : HF도 유의한 차이를 보이지는 않았다. 즉, 자율신경의 조화적 조정능력을 반영하는 LF : HF 값의 양 군 간의 차이는 보이지 않았으므로 양 군 모두에서 자율신경의 균형은 유지하는 것으로 나타났다.

이상을 종합해 보면, 시간영역의 분석의 Mean-RR, Heart Rate에서 마황복용군이 위약복용군에 비해 유의한 차이를 보였는데, 마황이 심박수를 증가하는 작용이 있음을 알 수 있었다. 또한 HRV-index, PNN50, RMSSD, SDDS 값의 변화에 있어서 마황복용군이 위약복용군에 비해 유의한 차이를 보여, 마황이 심장 기능을 다소 저하시키는 경향이 있는 것으로 나타났다. 주파수영역 분석에서 Ln(TP), Ln(VLF), Ln(LF), Ln(HF)에서 마황복용군이 위약복용군에 비해 유의하게 감소하여, 마황은 교감신경이나 부교감 신경에 독립적으로 영향을 주기보다는 전반적으로 자율신경계의 기능을 저하하는 작용이 있었으나, LF와 HF의 비율은 유

지됨을 알 수 있었다. 하지만, 이러한 자율신경의 변화는 모두 정상범주 내에서의 변화였다.

본 연구는 마황 복용 전후의 HRV 변화를 관찰하여 마황이 자율신경계 및 심기능에 미치는 영향을 관찰하기 위한 국내 최초의 무작위배정 이중맹검 대조 임상시험으로서, 마황을 6g×2회/1일 복용하였을 때, 정상적인 범주 내에서 자율신경계 및 심기능 활성도를 다소 저하하는 경향이 있음을 알 수 있었다. 향후에 마황의 다양한 복용량 및 복합 처방에 따른 자율신경의 변화를 연구하여 자료를 축적하고, 임상 활용에 기여할 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. 주영승. 稔谷本草學各論(上). 서울:書林齋. 2004: 20-6.
2. 채인식. 상한론역전. 서울:고문사. 1995:41-3.
3. The Committee of Thomson Healthcare. PDR for herbal medicines 3rd edition. NJ. USA: Thomson PDR. 2002:531-8.
4. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card Electrophysiol Rev* 2002 ;6(3): 245-9.
5. 광민아, 김민수, 김봉석, 박미연, 오중한, 임명현, 임희용, 서정철, 변준석. 심박변동 분석을 통한 라벤더 정유가 정상인 성인의 자율신경계에 미치는 영향 : 무작위 대조군 연구. *대한한방내과학회지* 2003;24(3):569-78.
6. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003;90(3-4):317-25.
7. 형례창, 이태호, 손동혁, 여진주, 양창섭, 서의석, 장인수. 마황용량에 따른 이상반응에 관한 예비연구-무작위이중맹검시험. *대한한방내과학회지* 2006;27(1):188-96.
8. 양창섭, 형례창, 여진주, 서의석, 장인수. 마황 복용이 정상성인의 체성분변화와 심박변이도에 미치는 영향에 관한 예비연구: 무작위이중맹검시험. *대한한방내과학회지* 2006;27(4):836-44.
9. 김민수, 광민아, 장우석, 이기태, 정기삼, 정태영, 서정철, 서해경, 안희덕. 전침 자극이 정상성인의 심박변동에 미치는 영향. *대한침구학회지* 2003;20(4):157-69.
10. 김상규, 최양목, 이경무, 신철진, 김용민. 장기 침상안정이 심박 변화율에 미치는 효과. *대한재활의학회지* 1999;23(2):260-6.
11. Lam JW, Gardner GJ, McCooney M, Fraser CA, Sturgeon RE. A systematic approach to quantitation of ephedra alkaloids in natural health products. *Anal Bioanal Chem* 2005;383(2):268-81.
12. 이태호, 여진주, 설현, 장인수. InGaAIP 레이저 경피혈액조사가 정상성인의 심박변이도에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 2004;25(4):25-33.
13. 남동현, 박영배. 연령별 맥박변이도 표준화에 관한 연구. *대한한의진단학회지* 2001;5(2):331-49.
14. 설현, 육태한. 견정혈 황련해독탕약침이 심박변이율(HRV)에 미치는 영향. *대한침구학회지* 2004; 21(6):37-42.
15. Horn EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. patterns preceding fetal death, further observation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;87:824-6.
16. Theorell T, Blunk D, Wolf S. Ballistocardiographic indicators of prognosis in ischemic heart disease. *J Lab Clin Med* 1975;86(1): 46-56.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5):1043-65.

18. 김정신, 황욱, 배기태, 남상수, 김용석. 소부 (HT8) 자침이 정신적 스트레스를 가한 성인의 심박변이도에 미치는 영향. 대한침구학회지 2004; 21(5):227-39.
19. 박상민, 이상훈, 정지철, 김건형, 박희준, 임사비나, 장대일, 이운호. 특발성 파킨슨병 환자의 임상척도에 따른 심박변이도의 변화에 대한 연구. 대한침구학회지 2005;22(3):137-44.
20. 陳存仁. 圖說 漢方醫藥大事典(I). 서울:松嶽. 1988:16-7.
21. 李時珍. 本草綱目(1765년 初刊). 北京:人民衛生出版社. 1982:1007-11.