

活血效能을 가진 蟲類藥物 3種의 내피세포 의존성 혈관이완작용 및 안전성에 대한 연구

*동국대학교 한의과대학 한방부인과학교실, **한국식품연구개발원 생물공학연구부
배경연*, 김은영**, 류미라**, 노진주*, 김동일*

ABSTRACT

Vasodilatory Activities and Safety of the Water Extracts of Three Medicinal Remedy in Species of Insects

Kyeong-Yeon Bae*, Eun-Young Kim**, Mee-Ra Rhyu**,
Jin-Ju Roh*, Dong-Il Kim*

*Dept. of OB & GY, College of Oriental Medicine, Dongguk University

**Food Chemistry and Biotechnology Division of Korea Food Research
Institute

Purpose: 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.

Methods and results: Each experimental medicine was consecutively extracted under reflux with water. Of three medicinal remedies, *Hirudo*(HI) having the strongest acute relaxant activity in endothelium-intact arteries. *Tabanus*(TA), *Empoly ohaga*(EO) were showing dose-dependent relaxant activity. Long-term relaxant effects were showed in *Hirudo*(HI) and *Empoly ohaga*(EO). In endothelium-injury test using carbachol, *Hirudo*(HI), *Tabanus*(TA) and *Empoly ohaga*(EO) were not damaged to endothelium.

Conclusion: 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: vasorelaxant, *Hirudo*, *Tabanus*, *Empoly ohaga*

I. 緒 論

폐경은 low estrogen 상태를 야기하여 estrogen에 의한 심혈관질환 방어효과를 감소하여 급격하게 심혈관질환의 위험이 늘어나게 한다. 이러한 심혈관질환은 한국인 사망의 제 1 원인으로 자연적인 연령 증가에 따라 더욱 발병율이 높아지게 된다¹⁾. 더욱이 한국의 인구 노령화 속도는 매우 신속하여²⁾ 향후 심혈관질환에 대한 예방과 치료를 위해 우리 사회가 부담해야 할 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 혈관 이완인자인 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 억제한다³⁾. 이러한 estrogen의 효과들은 폐경후 여성의 급격한 심혈관질환 발병을 증가를 설명함과 동시에 estrogen 대체요법의 이론적 근거가 되어 왔다.

그런데, 2002년 7월⁴⁾과 2004년 2월⁵⁾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 호르몬대체요법을 대신할 천연 약물에 대한 관심이 더욱 고조되고 있다.

한편 혈관의 내피세포는 여러 가지 relaxing factor(Endothelium-derived relaxing factor)를 분비하며 이들에 의해 혈관평활근이 반응을 일으키게 된다⁶⁾. 또한 이러한 혈관의 내피세포 의존적 이완작용이 hypertensive rats나 hypercholesterolemic rabbits 등의 혈관에서 감소되는 것으로 알려져 있다. 이러한 병리적 현상은 심혈관질환의 발병과 밀접한 관련이 있을 것으로 보인다.

심혈관질환의 병리와 관련하여 최근 蟲類藥物을 이용한 연구가 늘고있다.^{7,8)} 이러한 蟲類藥物중 임상에서 많이 사용되고 있는 것은 虻蟲, 水蛭, 蠮螋 등이다. 虻蟲은 破血逐瘀, 通經消癥의 효능이 있어 血滯經閉, 癥瘕積聚, 蓄血, 撲損瘀血 등을 치료하며, 水蛭은 破血, 逐瘀, 通經의 효능이 있어, 癥瘕痞塊, 血瘀經閉, 跌打損傷 등을 치료하고, 蠮螋은 破血逐瘀, 續筋接骨의 효능이 있어 筋骨折傷, 瘀血經閉, 癥瘕痞塊 등을 치료한다.⁹⁾ 따라서 저자는 活血효능을 지닌 이 세 약물들에 대한 과학적 기초 자료를 제시하기 위하여 이들 약재 추출물들이 내피세포가 존재하는 혈관에 미치는 영향을 검토하여 그 결과를 보고한다.

II. 實 驗

1. 재 료

1) 약 재

活血效能을 가진 것으로 알려진 중류 약물 중 虵蟲, 水蛭, 蠮螋을 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 혈관 적출을 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. 방 법

1) 추출물의 제조

상기 약재들은 모두 세척한 후 각각 20 g을 3 L flask에 넣고 증류수 500 mL를 가하여 heating mantle에 flask를 넣고 위쪽의 냉각관에 연결시킨 후 가열하면서 냉각관에 닿은 수증기가 다시 flask속으로 떨어지도록 자체 제작한 증류장치틀 이용하여 약 2시간 동안 환류냉각

추출 후 filter pater(Whatman No. 4)로 여과한 여액을 rotary evaporator(Buchi, Swiss)로 40°C 이하, 감압하에서 농축시킨 후 동결건조기(-45°C, 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°C, pH 7.5, 95% O₂-5% CO₂ mixture 통기상태를 유지하고 4 mL physiological salt solution(PSS, NaCl 136.9, KCl 5.4, CaCl₂ 1.5, MgCl₂ 1.0, NaHCO₃ 23.8, glucose 5.5, EDTA 0.01 mM) 용액을 포함한 organ bath에 현수시켰다. 실험 전에 1 g의 장력을 부하하고 매 20분마다 신선한 PSS를 바꿔 주면서 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 일과성이완(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 손상 여부를 측정하기 위하여 시료 투여 후 약 40분이 경과한 시점에서 organ bath의 용액을 PSS로 바꿔주어 안정화시키고 다시 NE로 수축을 유도하였다. 최대 수축이 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, 이 중 농도의 증가에 따른 혈관이완 작용은 SAS program을 이용하여 t-test¹⁰⁾를 수행하여 통계적으로 검정하였다.

Ⅲ. 結 果

1. 시료 추출물의 제조

3종의 약물에서 시료를 추출하여 수율을 비교한 결과 虻蟲은 22.5%, 水蛭은 15.6%, 蠅蟲은 19.4%의 추출율을 나타내었다.(Table 1)

Table 1. Yield of crude extracts.

Korean name	Scientific name	Yield (%)
虻 蟲	<i>Tabanus</i>	22.5
水 蛭	<i>Hirudo</i>	15.6
蠅 蟲	<i>Eupoly ohaga</i>	19.4

2. 추출물의 혈관확장에 미치는 영향

1) 한약재 추출물의 혈관이완작용

이 연구에서는 추출물의 혈관이완작용을 알아보기 위하여 내피가 온전한 혈관에 300 nM norepinephrine(NE)로 수축을 유도한 후 각각의 시료 추출물 첨가에 따른 혈관확장활성을 측정하였다. NE는 부신수질에서 분비되는 호르몬으로 교감신경의 지배를 받아 세포내의 epinephrine 수용체 중 흥분적 효과를 나타내는 α-수용체와 강하게 작용하여 혈관의 수축을 일으키게 한다¹¹⁾. NE로 최대수축 유도 후 1 mg/mL의 한약재 추출물을 투여하여 반응을 측정한 결과 虻蟲(*Tabanus*, TA)은 추출물 투여 직후 나타나는 일과성 이완작용이 관찰되었으나 약 40%정도의 이완작용을 나타내었고 즉시 다시 수축작용을 일으켜 NE에 의한 최고 수축정도로 회복한 후 그 상태를 40분까지 유지하였다(Fig. 1).

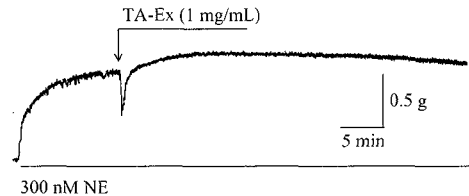


Fig. 1. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Tabanus* (TA-Ex) in rat thoracic aorta.

水蛭(*Hirudo*, HI)은 추출물 투여 직후 약 77%의 이완작용을 나타내었고 즉시 다시 수축작용이 나타나 약 10분까지 혈관이 수축되다가 다시 이완되기 시작하였다(Fig. 2). 그러나 평활근 세포에 의한 이완작용은 실험에 따라 다르게 나타나 편차가 커 40분 경과 후 이완작용이 나타나지 않거나 최고 70%까지의 이완율을 나타내어 정확한 결론을 내리기 어려운 것으로 나타났다.

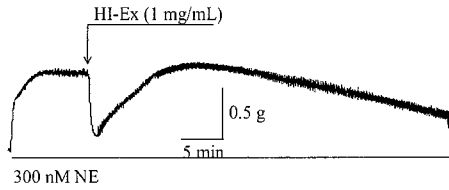


Fig. 2. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Hirudo* (HI-Ex) in rat thoracic aorta.

蠮螋(*Eupoly ohaga*; EO)은 약 42%의 일과성 이완작용을 나타내었고, 이완작용이 일어난 직후 다시 수축현상이 나타났으며 20분이 경과하면서 다시 이완되기 시작하여(Fig. 3) 水蛭과 유사한 활성을 나타내는 것을 알 수 있었다.

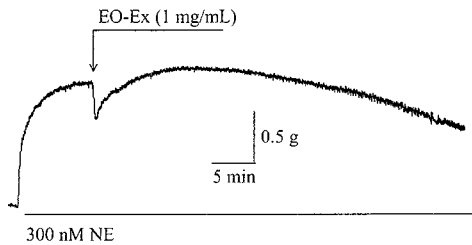


Fig. 3. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Eupoly ohaga* (EO-Ex) in rat thoracic aorta.

2) 추출물 농도변화에 따른 혈관이완 작용

蟲類藥物 3種의 한약재 물 추출물의 혈관이완작용을 1 mg/mL 농도에서 측정 한 결과 水蛭, 水蛭, 蠮螋 모두에서 일과성 이완작용을 나타내었으며(Fig. 4) 이 중 水蛭을 제외한 2種에서 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 나타내었

던 세가지 시료중 水蛭에서만 이완작용을 나타내었다.(Table 2).

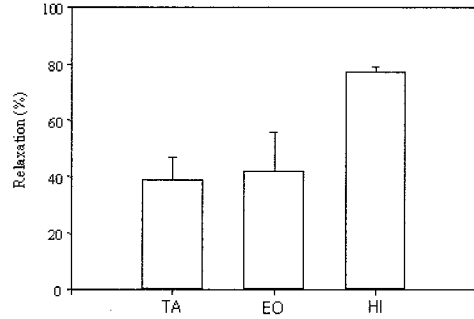


Fig. 4. Endothelium-dependent phasic relaxation of rat thoracic aorta induced by water extract (1.0 mg/mL) of experimental plants

Table 2. The concentration dependency of medicinal remedy extracts-induced vasorelaxation in the endothelium-intact rat aorta.

Sample	Phasic relaxation (%)	
	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL
<i>Tabanus</i>	-	39 ± 8
<i>Hirudo</i>	44 ± 10	77 ± 2**
<i>Eupoly ohaga</i>	-	42 ± 14

** indicates significantly differences in comparison with corresponding 0.3 mg/mL. $P=0.01$

3) 내피세포에 미치는 추출물의 영향
시료 추출물의 첨가가 혈관내피세포에 미치는 영향을 확인하기 위하여 추출물의 혈관이완실험 종료 후 다시 NE로 혈관을 수축시키고 내피세포의존적 혈관이완제중 하나인 carbachol을 투여하여 그 반응을 관찰하였으며¹²⁾, NE수축의 60% 이상을 이완시키지 못하면 내피세포가 손상된 것으로 판단하였다. 실험 결과 세 가지 시료 모두에서 0.3 mg/mL 농도로 시료를 첨가 시는 혈관내피세포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한 1 mg/mL의 농도로 시료를 첨가할 때에도 혈관 내피세포를 손상시키지 않

는 것으로 나타났다.(Table 3)

Table 3. Carbachol-induced vasorelaxation of water extracts of experimental remedies.

Sample	Carbachol-induced relaxation (%)	
	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL
<i>Tabanus</i>	91± 2	87± 7
<i>Hirudo</i>	96± 4	75± 9
<i>Eupoly ohaga</i>	97± 5	86±11

따라서 본 실험에 사용된 活血效能을 나타내는 3種 蟲類藥物의 일과성 혈관이완작용과 그에 따른 내피세포의 손상여부를 살펴본 결과 세 가지 약물은 모두 농도에 의존하여 일과성이완작용을 일으키며 내피세포를 손상시키지 않음을 알 수 있었다.

IV. 考 察

瘀血은 노화의 중요한 원인이 되며¹³⁾, 이러한瘀血을 제거하는活血效能이 있는 한약물은 노화와 관련된 여러 질환의 예방과 치료에 활용되고 있다¹⁴⁾. 특히 폐경후의 low estrogen 상태는 인체의 혈관 노화를 촉발하여 심혈관 질환의 위험성을 높이는 것으로 인식되고 있다³⁾. 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, HDL₂ subfraction이 감소하는 것으로 되어 있다¹⁵⁾. 호르몬 대체요법 역

시 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 蟲類藥物 3種을 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, 虻蟲은 蠅科(등어과)에 속한 昆蟲인 復帶虻 *Tabanus bivittatus* MATS. 및 同屬 近緣昆蟲의 雌蟲體를 건조한 것으로, 性은 微寒 有小毒하고, 味는 苦하며, 肝經에 작용한다. 破血逐瘀, 通經消癥의 효능이 있어 血滯經閉, 癥瘕積聚, 蓄血, 撲損瘀血 등을 치료한다.⁹⁾

水蛭은 水蛭科(거머리과)에 속한 環節動物인 螞蟥 *Whitmania pigra* WHITMAN과 거머리(水蛭) *Hirudo nipponica* WHITMAN 및 柳葉螞蟥 *Whitmania acranulata* WHITMAN의 건조체이며, 性은 平 有小毒하고, 味는 辛鹹苦하며, 肝經에 작용한다. 破血, 逐瘀, 通經의 효능이 있어, 癥瘕痞塊, 血瘀經閉, 跌打損傷 등을 치료한다.⁹⁾ 《東醫寶鑑》에는 '水蛭 性平—云 微寒, 味鹹苦有毒. 治瘀血積聚, 破癥結, 墮胎, 利水道, 通女子月侯不通欲成血勞.' 라 하여 '水蛭은 성질이 平하고약간 차다고도 한다 맛이 짜면서 쓰고 독이 있다. 瘀血, 積聚, 癥瘕를 치료하고, 유산시키며 오줌을 잘 나가게 한다. 월경이 나오지 않다가 血勞가 되려고 하는 것도 치료한다.' 고 하였다.¹⁶⁾

蠅蟲은 蠅科(왕바퀴과)에 속한 昆蟲인

地蠶 *Eupolyphaga sinensis* WALKER 또는 冀地蠶 *Steleophaga plancyi* (BOLENY)의 雌蟲의 乾燥體로 性은 寒 有小毒하고, 味는 鹹하며, 肝經에 작용한다. 破血逐瘀, 續筋接骨의 효능이 있어 筋骨折傷, 瘀血經閉, 癥瘕痞塊 등을 치료한다.⁹⁾

최근의 연구동향을 살펴보면, 김 등⁷⁾은 수질과 홍화 약침의 항혈전효과를 비교연구하기 위해 endotoxin주입으로 혈전증을 유발시킨 흰쥐의 삼음교혈 부위에 이들 약침액을 주입하고 혈중혈소판수, fibrinogen량, FDP, PT를 측정하였다. 수질약침의 경우 특히 혈소판수에 있어서 유의성있는 증가가 있었다고 보고하고 있으며, 수질약침, 홍화약침 모두 endotoxin으로 유발된 혈전증에 유효하며 혈액순환장애로 인한 瘀血성 질환에 응용할 수 있을 것으로 보았다.

윤 등⁸⁾은 수질약침이 endotoxin에 의한 흰쥐의 혈전증에 미치는 영향 관찰하기 위해 1일차군과 2일차군으로 나누고 여구혈에 주입한 군과 삼음교혈에 주입한 군으로 나누어 fibrinogen량, prothrombin time, FDP농도, hematocrit치, hemoglobin량, 혈소판수를 측정하였으며 특히 fibrinogen량과 혈소판수는 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의성있는 증가를 나타내었다는 보고가 있었다.

이상의 연구를 보면 水蛭은 혈전증에 유효함을 알 수 있으며 이 실험 연구결과와 함께 혈관계통에 유효한 작용을 할 수 있어 유의한 임상적 활용을 기대하게 하는 것으로 인식할 수 있다.

蠅蟲에 있어서는 화학적 구성요소를 밝힌 연구^{17,18)}나 혈장지질의 조절에 미치는 영향에 대한 연구¹⁹⁾는 있었으나 혈전증이나 혈관계통에 유효한 작용을

나타내는 것에 대한 연구는 아직 이루어지지 않았으며, 虻蟲 또한 혈전증이나 혈관계통에 대한 작용을 구명한 연구는 아직 이루어지지 않았다.

문헌상에는 水蛭과 虻蟲이 각종 瘀血 질환에 함께 사용되는 경우가 많은데, 水蛭과 虻蟲이 들어간 처방을 살펴보면, 《東醫寶鑑》 血門에 蓄血症에 生地黃湯을 쓰며²⁰⁾, 寒門에 일체 瘀血로 結胸이 되어 헛소리를 하고 물을 머금기만 하고 넘기지 않는데 抵當湯을 쓴다고 하였다.²¹⁾ 諸傷門에 타박이나 외상으로 인한 瘀血에 奪命散²²⁾, 自然銅散²³⁾을 쓰며, 瘡門에 문둥병에 補氣瀉榮湯을 투여한다고 나와있다.²⁴⁾ 또한 부인 瘀血질환에도 다용되는데 婦人惡露不盡시 桃仁湯을 쓰며,²⁵⁾ 胞門에 血瘀에 地黃通經丸을 쓴다고 되어있고²⁶⁾, 虻蟲은 室女月水不通 逐瘀血, 散積血, 破血閉 한다고 되어 있으며, 水蛭 또한 治上同한데 破血最良이라 하였다.²⁷⁾ 이를 볼 때 水蛭과 虻蟲은 瘀血질환을 치료하는 처방에 널리 사용될 수 있는 있는 약물이며 특히 부인과 瘀血질환에도 사용되어 왔다는 것을 알 수 있다.

蠅蟲이 들어가는 처방으로는 大黃蠅蟲丸이 대표적인데 女子의 體力이 약해져서 瘀血이 停滯하며, 月經不順 혹은 中斷, 腹痛, 顔色이 누렇게 身瘦한 증상이 있을 경우에 사용한다고 하였다. 또한 蠅蟲은 腦塞栓을 치료하는 작용이 있고 0.8~1錢을 복용시키면 血栓을 용해하고 혈액순환을 좋게한다는 기록이 있다.²⁰⁾

본 연구에서는 虻蟲, 水蛭, 蠅蟲 세가지 약물 모두 내피세포가 존재하는 혈관에 이완작용을 나타내었으며, 이는 문헌에서 이 약물들이 주로 瘀血, 血滯질환

에 사용되었던 것과 일맥상통한다고 볼 수 있다.

한편 관상동맥질환과 뇌혈관질환을 포함하여 심혈관질환은 한국여성의 사망제 1 원인이며 연령에 따라 증가하므로 고령화 사회에서 노인여성의 건강과 관련하여 그 중요성은 매우 높다¹⁾. 심혈관질환의 중요 위험인자로는 흡연, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 비만, 운동부족 및 영양불량 등이 알려져 있다. 여성의 경우는 심혈관질환의 예후가 남성보다 나쁜 것으로 알려져 있는데 이는 발병 시 연령이 높고 그 시기에 병발된 질환이 많은 것과 관련된다. 이러한 여성의 심혈관질환을 유발하는 주요 원인은 노화로 인한 여성호르몬의 결핍이 인정되고 있다. 따라서 일반적인 건강증진은 물론 이러한 심혈관질환의 예방을 위해 난포호르몬(estrogen) 대체요법이 사용되어 왔다^{1,3,15)}.

임상적으로 사용되는 난포호르몬요법의 주요 작용기전은 혈중 lipid profile 개선 및 고혈압환자에 대해서는 혈압을 낮출 수 있는 것으로 알려져 있었다. 특히 혈관 내피세포의 NO와 prostacycline의 생성증가에 의한 내피세포 의존성확장^{21,22)} 및 평활근세포의 Ca^{2+} channel과 평활근세포에 대한 endothelin-1의 작용억제로 내피세포 비의존성확장을 유도하여 관상동맥을 확장시키며²³⁾, 강력한 항산화제(antioxidant)로 혈관내피세포에 대한 산화된 LDL의 cytotoxic effect를 경감시키는 것으로 인식되었다²⁴⁾. 또한 관상동맥을 확장시켜 심장로의 혈액공급이 증가되며 혈관내 혈전을 방지하여 병의 진행을 막으며, 난포호르몬 투여로 심장 자체의 수축력

이 향상되고 혈압과 혈당을 낮출 수 있을 것으로 보았다²⁵⁾.

그러나 2002년 7월 이후 보고된 여러 임상결과들은 이러한 호르몬요법을 장기적으로 실시할 경우 심혈관질환에 대한 유의한 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 蟲類藥物의 작용기전 중 혈관이완과 관련성 여부 및 이의 혈관내피세포에 미치는 영향을 조사하여 이들 약재의 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 혈관 수축물질들의 수용체들이 분포한다. 이들 수용체들에 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

로 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 시그널을 인접한 평활근으로 전달하게 된다. 이 과정에서 혈관세포내의 cyclic GMP가 증가하여 혈관의 이완이 일어나며 이때 EDRF는 내피세포 의존성 혈관이완의 중요인자가 된다²⁶⁾. EDRF의 방출에 의한 내피세포 의존성 혈관이완은 대동맥 뿐만 아니라 저항혈관들에서도 일어나며 일반적으로 정맥보다는 동맥에서 더 확연하게 나타난다. EDRF는 또한 혈소판의 응집과 응집된 혈소판이 혈관벽에 부착되는 것을 저해하기도 한다²⁶⁾. 내피세포에서 분비되는 혈관확장인자로는 NO(nitric oxide), prostacyclin (prostaglandin I₂), EDHF(endothelium-derived hyperpolarization factor), CNP(C-type natriuretic factor) 등이 있다.

이 연구에서는 임상에서 널리 활용되고 있는活血效能을 가진 蟲類藥物들의 혈관 이완효과에 대한 기초 자료를 제공하기 위하여 3種의 약제들을 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 3種의 蟲類藥物 모두에서 1 mg/mL 농도로 추출물을 첨가하였을 때 이완작용이 관찰되었다. 특히 水蛭은 농도를 0.3 mg/mL로 저하시켰을 때에도 이완 활성이 나타났다.

또한 시료 투여 후 40분이 경과한 시점에서 측정된 long-term 이완효과와 관

련하여서는 水蛭과 蠮螋은 비슷한 이완 효과가 나타났으나 특히 水蛭의 경우는 반복 실험을 할 때마다 결과에 차이가 많아 이에 대한 더 많은 연구가 필요함을 알 수 있었다. 또한 이 세가지 蟲類藥物들은 농도와 상관없이 내피세포손상을 일으키지 않았다.

이상의 연구 결과로 미루어活血效能을 가진 3種의 蟲類藥物들이 혈관이완 효과에 의해 그 작용이 발현되는 것으로 추정할 수 있었으며 또한 사용시 우려가 되는 혈관내피세포손상도 나타나지 않음을 알 수 있었다. 이는活血效能을 가진 과용량의 蟲類藥物 사용시 우려가 되는 출혈과 관련한 부작용과 연관하여 이를 뒷받침하는 기초자료가 될 수 있을 것이라 사료되며 이러한 실험결과와 관련하여 향후 이들의 정확한 작용기전의 규명과 용량에 따른 부작용과 관련한 좀더 심도 있는 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

V. 結 論

活血效能을 가진 것으로 알려져 온 蟲類藥物 중 虻蟲, 水蛭, 蠮螋의 3種을 선택하여 이들의 이용에 대한 과학적 근거를 제시하기 위하여 혈관의 이완에 미치는 영향을 조사하였다.

3種 蟲類藥物 추출물의 일과성 혈관이완작용을 측정된 결과 1.0 mg/mL 농도에서 水蛭이 77%로 가장 높은 활성을 나타내었으며, 虻蟲과 蠮螋도 40%정도의 일과성 혈관이완 활성을 갖는 것으로 나타났다. 0.3mg/mL 농도에서는 虻蟲과 蠮螋은 일과성 혈관이완 활성이 나

타나지 않았으며 水蛭은 농도에 의존하는 활성을 나타내었다.

한편 약재 추출물 투여 40분 경과 후에 측정된 long-term 이완작용의 경우 水蛭과 虻蟲에서만 나타났으며 이 중 水蛭은 반복실험에 따른 차이를 나타내었고 40분간의 이완작용 형상들도 서로 달라 이에 대한 더욱 심도있는 연구가 필요할 것으로 판단되었다.

따라서 혈관의 일과성 이완작용과 이들이 혈관내피세포에 미치는 영향을 비교한 결과 3種의 蟲類藥物 모두 농도의 존적(0.3 mg/mL, 1.0 mg/mL)으로 일과성 혈관이완작용을 일으키며 혈관내피세포 또한 손상시키지 않는 것으로 나타났다.

결론적으로 活血효능을 갖는 3種의 蟲類藥物은 내피세포가 완전한 혈관에서 일과성 혈관이완작용을 나타내며 이 활성은 약재의 종류에 따라 다양하며 또한 사용시 우려가 되는 혈관내피세포손상도 나타나지 않음을 알 수 있었다. 이는 活血효능을 가진 3種의 蟲類藥物이 혈관이완작용에 의해 효과가 발현됨을 의미하며 과용량의 蟲類藥物 사용시 우려가 되는 出血과 관련한 부작용과 연관하여 이를 뒷받침하는 기초 자료가 될 수 있을 것이라 생각된다.

이러한 실험결과와 관련하여 향후 이들의 정확한 작용기전의 규명과 용량에 따른 부작용과 관련한 좀더 심도 있는 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

- 투 고 일 : 2007년 01월 26일
- 심 사 일 : 2007년 02월 01일
- 심사완료일 : 2007년 02월 06일

參 考 文 獻

1. Yoon, B.K. Cardiovascular disease and postmenopausal hormone treatment in women. 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 Progestin in healthy postmenopausal women. JAMA. 2002;288(3):321-333.
5. Anderson GL et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal 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 ginseng and role of endothelium. Korean J. Ginseng Sci. 1992;16:78.
7. 김영태, 한상원. 수질 및 홍화약침이 Endotoxin으로 유발된 혈전증에 미치는 영향. 침구과학회지 1997;14(1):464-477
8. 윤현민 등. 수질수침이 Endotoxin에 의한 백서의 혈전증에 미치는 영향. 침구과학회지 1997;14(1):478-493
9. 한의과대학 본초학교수 공편저 : 본초학. 서울, 영림사, 1995:430-433
10. SAS Institute, Inc. SAS User's Guide. Statistical Analysis System Institute, Cary, NC, USA, 1992.
11. 김형환 등. 당귀의 종류에 따른 사물탕이 백서의 홍부대동맥 혈관이완에 미치는 영향. 대한본초학회지 2001;16:29-34.

12. Guyton, A.C. The autonomic nervous system; the adrenal medulla. In: Textbook of medical physiology. 8th ed. W.B. Saunders Co., USA, 1991:671-673.
13. 이흥민, 서정철, 김용석. 노화의 연구 동향에 관한 연구. 대한침구학회지 2001;18(1):146-156.
14. 조동일, 김성훈. 瘀血治方에 관한 문헌적 고찰. 대전대논문집 1997;5(2):265-279.
15. 한인권. 대한폐경학회 제8차 학술대회: 심혈관질환 : 호르몬 대체 요법과 지질 대한폐경학회학술대회 단행권 단일호 1997:89-98..
16. 許浚著. 동의보감국역위원회 譯 : 對譯 東醫寶鑑. 서울, 법인문화사, 1999:212, 366, 379, 1045, 1467, 1514, 1524, 1634 1879-1880
17. Jin XQ et al. : Chemical constituents of *Eupolyphaga sinensis* Walkre : Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1993 Jun;18(6):355-6, 382-3.
18. Lu Y, Jiang P. : Chemical constituents of *Eupolyphaga sinensis* Walker : Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1992 Aug;17(8):487-9, 512.
19. Wang W et al. : Comparison of *Spatholobus suberectus* Dum, *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. and *Eupolyphaga sinensis* Walker on regulation of plasma lipid : Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1991 May;16(5):299-301, 320.
20. 陳存仁著. 도실 한방의학대사전(중국약학대전). 서울, 동도문화사, 1988: 2권 180-181
21. Hishikawa, K. et al. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. FEBS Letters 1995:360:291-293.
22. 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.
23. Mugge, A. et al. Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17 β -estradiol in vitro. Cardiovas. Res. 1993;27:1939-1942.
24. 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.
25. 윤병구. 호르몬대체요법의 최신 동향. 대한폐경학회지. 2003;9(2):121-124
26. 이원로. 임상심장학. 서울:고려의학, 1st ed. 1988:76-83.