

加味清熱導痰湯이 DOCA-salt로 유발된 고혈압 백서에 미치는 영향

백혜기, 안정조, 조현경, 유호룡, 김윤식, 설인찬
대전대학교 한의과대학 심계내과학교실

Effects of *Gamichungyeoldodam-tang*(GCDT) in DOCA-salt Induced Hypertensive Rats

Hye-ki Baek, Jung-jo An, Hyun-kyung Jo, Ho-ryong Yoo, Yoon-sik Kim, In-chan Seol
Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University

ABSTRACT

This study was done to investigate the effect of *Gamichungyeoldodam-tang* (GCDT) in DOCA-salt induced hypertensive rats. The results were obtained as follows : GCDT showed safety against cytotoxicity and toxicity in the liver and the kidney. GCDT showed an inhibitory effect on ACE. GCDT significantly decreased the heart rate and the blood pressure in DOCA-salt induced hypertensive rats. GCDT significantly decreased the levels of aldosterone in DOCA-salt induced hypertensive rats. GCDT significantly decreased the levels of dopamine, norepinephrine, and epinephrine in DOCA-salt induced hypertensive rats. GCDT significantly decreased the levels of chloride in DOCA-salt induced hypertensive rats. These results suggest that GCDT might be effective in treatment of hypertension.

Key words : *Gamichungyeoldodam-tang*(GCDT), Hypertension, DOCA-salt, ACE

1. 서론

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 우리나라 성인의 약 15% 이상의 이환율을 보이는 발생빈도가 가장 높은 질환으로 최근 생활수준의 향상과 식생활의 변화, 고령자의 증가, 정신적 긴장도의 증가 등으로 그 유병률이 급격하게 증가하는 추세이다. 고혈압은 비교적 증상이 없는 편이지만 뇌졸중, 심부전, 관상동맥 질환 등의 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 환자 관리와 치료

가 요구되고 있다¹⁻³.

고혈압은 원인에 따라 본태성 고혈압과 이차성 고혈압으로 구분할 수 있는데, 고혈압 환자의 90% 이상이 원인질환을 알 수 없는 본태성 고혈압이고, 원인질환에 의해 발생하는 이차성 고혈압은 일반적으로 10% 이내에 불과한 것으로 보고되고 있다. 본태성 고혈압의 원인은 알 수 없으나 위험인자로는 유전적인 고혈압 인자나 소금의 과잉 섭취 등의 생활 습관, 비만, 스트레스, 흡연, 추위, 과로, 주위 환경, 종족의 차이 등이 있다. 이차성 고혈압은 발생 원인에 따라 신실질성 고혈압, 신혈관성 고혈압, 내분비성 고혈압, 심혈관성 고혈압, 뇌압 상승에 의한 고혈압, 임신 중독증에 의한 고혈압 등으로 나누어지며, 이 중 신혈관성 고혈압의 빈도가

· 교신저자: 설인찬 대전광역시 중구 대흥동 22-5번지
대전대학교부속한방병원 뇌신경내과
TEL: 042-229-6805 FAX: 042-254-3403
E-mail: seolinch@dju.ac.kr

가장 많다³⁻⁵.

한의학에서 고혈압은 中風, 頭痛, 眩暈, 項強 등의 범주에 해당되며, 그 원인으로서는 肝陽上亢, 肝風內動, 心火亢炎, 陰虛陽亢 등을 들 수 있다⁶⁻⁹.

근래 고혈압 처방에 대한 실험적 연구로는 加味天麻鉤藤飲¹⁰, 加味防風通聖散¹¹, 加味鷄血藤湯¹², 加味滋陰降火湯¹³, 肝陽上亢方¹⁴, 加味四物湯¹⁵, 加味導赤散¹⁶ 등이 있고 清熱導痰湯에 대해서는 고혈압 뿐 아니라 고지혈증 등에 대한 보고들이 있었다¹⁷⁻¹⁹. 이에 저자는 高血壓 白鼠 모델에 실험적으로 유효성이 인정된 清熱導痰湯에 蘇子, 羌活, 防風, 竹茹, 大黃, 梔子 등의 약물을 加한 加味清熱導痰湯을 시료로 이용하여 혈압강하 효과 및 본 약물의 혈압강하의 기전을 밝히기 위해 본 연구를 시행하였다.

먼저 세포독성 및 간장과 신장에 대한 독성 평가를 통한 안전성을 검증하고 ACE 저해능을 측정 한 후, 몸무게 및 장기무게, 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 측정하고, 혈장 내 aldosterone의 함량, catecholamine의 함량, 전해질의 함량을 측정하였던 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 약물

본 실험에 사용한 加味清熱導痰湯 (Gamichungyeoldodam-tang: GCDT)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하였고 1첩의 구성과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The Composition of Gamichungyeoldodam-tang(GCDT)

Medicinal stuff	Scientific name	Amount (g)
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	6
蘇子	<i>Perillae Fructus</i>	6
山查肉	<i>Crataegii Fructus</i>	6
蘿蔔子	<i>Raphani Semen</i>	6
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	6
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	4
枳殼	<i>Aurantii Fructus</i>	4
羌活	<i>Notopterygium incisum Rhizoma</i>	4
防風	<i>Ledebouriae Radix</i>	4
竹茹	<i>Bambusae caulis in taeniam</i>	4
大黃	<i>Rheum radix et Rhizoma</i>	4
石菖蒲	<i>Acori graminei Rhizoma</i>	4
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	2
梔子	<i>Gardenia Fructus</i>	2
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2
Total amount		64

2) 동물 및 사육조건

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 7주령, 체중 20~220 g의 雄性 Sprague-Dawley rat(SDR, 대한 바이오링크, 충주, Korea)로서 실험 당일까지 고형 사료(슈퍼피드, 강원도, Korea)와 물을 충분히 공급하고 실온 22±2°C, 상대습도 50±10%, 조명시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300 Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다. 사료 조성 내용과 분량은 Crude Protein 22.1% 이상, Crude Fat 3.5% 이상, Crude Fiber 5.0% 이하, Crude Ash 8.0% 이하, Calcium 0.6% 이상, Phosphorus 0.4% 이상 이다.

3) 시약 및 기기

본 실험에 사용된 DPBS-A, RPMI 1640, dnase type I, penicillin, streptomycin, DOCA, amphotericin B, EDTA, MTT, 3.8% Sodium citrate, ACE, hippuryl-his-leu acetate, BSA는 Sigma 사 (USA)

제품을, trypsin, [^{14}C] oleoyl-CoA 는 Invitrogen 사 (USA) 제품을, DMSO 는 Sowa chemical 사 (Japan) 제품을, Potassium Phosphate Monobasic (KH_2PO_4) 는 Yakuri 사 (Japan) 제품을, Normal saline 은 중외제약 (Korea) 제품을 사용하였고, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

기기는 accoutered GC (Roche, Germany), ice-maker (Vision, Korea), serum separator (녹십자, Korea), Minos-ST (Cobas Co., France), centrifuge, Fluorescence activated cell sorter (FACS) (Beckman Co., USA), rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland), deep freezer (Sanyo Co., Japan), freeze dryer (Eyela Co., Japan), autoclave (Hirayama, Japan), ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics Co., USA), ELISA reader (Molecular Device, USA), roller mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), Spectrophotometer(UV-2450) (Shimazu, Japan), Non invasive blood pressure system(CODA6) (Kent, USA), Balance (Cass, Korea), 생화학기기(AU400) (Olympus, USA), 전해질 측정기 (NOVA5, Japan), 감마 카운터기 (WIZARD 1470, Finland), 한약유출기(DWP-1800T) (웅진, Korea) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 약물 추출

시료 추출 방법은 GCDT 5칩을 깨끗이 씻어 한 약 약탕기에 넣고, 정제수(동원샘물) 1500 ml와 함께 3시간 동안 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이 여과액을 rotary vacuum evaporator(Büchi 461, Switzerland)에서 감압 농축하여 GCDT를 분리한 후, 다시 동결건조기(Eyela Co., Japan)에서 24시간 동안 동결 건조하여 분말 35 g을 얻었다. 얻어진 분말은 초저온냉동고(Sanyo Co., Japna)에서 -80°C 로 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) *In vitro*

(1) Human fibroblast cells(hFCs) 배양

피부 조직을 cool DPBS로 3회 세척한 후 작은 조각으로 절단한 다음, conical tube 15 ml에 넣어 1,400 rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 이 tube에 RPMI 1640(containing collagenase A(5 mg/ml)와 DNase type I (0.15 mg/ml), antibiotics(penicillin 10^4 U/ml, streptomycin 10 mg/ml, amphotericin B $25 \mu\text{g/ml}$))을 넣고 37°C CO_2 배양기에서 hFCs 를 2시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5% trypsin-0.2% EDTA를 첨가하여 30분간 배양하고, 인산완충생리 식염수(PBS)로 약 2회 1,500 rpm에서 원심분리한 후 RPMI 1640-10% FBS로 1주일 동안 배양하였다. 이를 다시 0.5% trypsin-0.2% EDTA로 분리하여 연속으로 1주일씩 3회 반복한 후 살아있는 부착 세포를 RPMI 1640-10% FBS 배양액에서 배양하였다.

(2) 독성 평가

① Cell viability 측정

세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 hFCs 를 96 wells plate에 2×10^4 cell 씩 분주한 후 24시간 동안 배양한 후, GCDT를 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ($\mu\text{g/ml}$) 농도로 투여하였다. 다시 48시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution(0.5 mg/ml) 100 μl 씩 첨가하여 4시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을 제거하고 각 well에 100 μl 의 DMSO를 첨가하여 37°C CO_2 배양기에서 30분 동안 반응 시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

② 간장, 신장 독성 평가

안전성 평가를 위한 동물 실험을 하였는데, 실험군은 크게 대조군(정상군)과 실험군으로 나누어, 대조군은 일반 음용수를, 실험군은 GCDT를 10일간 구강 투여(180 mg/kg)한 후 혈중 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), uric acid, blood urea nitrogen(BUN) 및 creatinine의 활성도를 생화학자동분석기로 측정하였다.

(3) Angiotensin converting enzyme (ACE) 저해능 측정

Cushman & Cheung의 방법²⁰으로 측정하였다. 각 농도 1000, 500, 250, 125, 62.5 ($\mu\text{g/ml}$)의 GCDT 10 μl , 기질 Hip-His-Leu 110 μl , 그리고 ACE 용액 30 μl 을 혼합하여 37°C에서 60분 동안 반응시킨 후 1N HCl 110 μl 를 넣어 반응을 정지시켰다. 이 반응액에 1 ml의 ethyl acetate를 넣고 교반 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 얻은 상층액 750 μl 를 95°C에서 10분 동안 건조하여 용매를 완전히 제거하고, 1 ml의 증류수로 용해시켜 228 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군은 시료 대신 증류수를 혼합시켰다.

ACE inhibition activity (%) =

$$\left(1 - \frac{\text{GCDT 투여군의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}}\right) \times 100$$

3) *In vivo*

(1) Deoxycorticosterone acetate(DOCA)-salt에 의한 고혈압 유발

SDR을 무작위로 6마리씩 나누어 정상군(Normal), 대조군(Control) 그리고 실험군(GCDT)으로 설정하였다. 대조군과 GCDT 투여군은 deoxycorticosterone acetate(DOCA)-salt 25 mg/kg을 주 3회씩 8주간 피하 주사와 함께 1% NaCl을 식수로 제공하였고, 실험군은 추가로 GCDT를 성인기준(60 kg) 하루 두 척 분량(180 mg/kg)으로 하루 한번 매일 투여하였다.

(2) 몸무게 및 장기 무게 측정

① 몸무게 측정

몸무게는 실험 종료 하루 전에 전자저울을 이용하여 측정하였다.

② 심장과 신장 무게 측정

심장과 신장은 ether로 마취 후, 채혈한 다음에 적출하여 지방과 다른 조직들을 제거하였다. 그리고 10% 포르말린에 넣어서 3시간 정도 방치 후, 무게를 측정하여 몸무게에 대한 무게를 나타내었다.

(3) 혈압 및 심박수 측정

혈압과 심박수는 혈압측정기를 사용하여 측정하

였다. 동물들의 안정을 위해 측정 전에 3회 이상 홀더에 적응을 시켰고, 혈압과 심박수는 10회 이상 측정하여 그 평균을 결과로 사용하였다.

(4) 채혈 및 혈장 분리

GCDT의 투여 종료 후 12시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음, 심장에서 12 ml이상의 혈액을 취하여 5 ml를 15 ml conical tube에 넣어 6,500 rpm에서 15분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 나머지 6 ml의 혈액은 EDTA 첨가 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다.

(5) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학 기기를 이용하여 AST, ALT, uric acid, BUN, creatinine을 측정하였고, Na^+ , K^+ , Cl^- 의 측정은 전해질 측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵의학 적 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

4) 통계 처리

본 실험에서 얻은 결과를 ANOVA multi t-test(JAVA, Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 *p* 값을 구하였다. 각각의 대조군을 정상군과 비교하고, 실험군을 대조군과 비교하여 *p*<0.05 일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. *In vitro*

1) 독성 평가

(1) Cell viability에 미치는 영향

hFCs에 대한 세포독성을 관찰한 결과, 대조군의 세포생존율이 100 ± 2.4 (%)에 비하여, GCDT 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ($\mu\text{g/ml}$)의 농도 투여군에서는 각각 83.8 ± 6.4 , 87.4 ± 8.5 , 92.1 ± 5.7 , 94.0 ± 6.5 , 99.4 ± 2.9 (%)로 나타났다(Fig. 1).

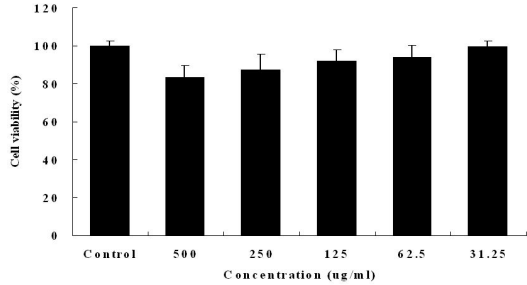


Fig. 1. Cytotoxicity of GCDT on Human Fibroblast Cells(hFCs).

Human fibroblast cells(hFCs) were treated with various concentration(500, 250, 125, 62.5, 31.25 ug/ml) of the GCDT extract.

(2) 간장, 신장 독성 평가

① 간장 독성 평가

AST는 대조군이 101.8±6.95 (I.U/l), 정상군이 88.2±1.92 (I.U/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(* : P <0.05) 증가를 나타냈다. GCDT 투여군에서는 93.0±2.6 (I.U/l)로 감소하였으나 유의성은 없었다. ALT 측정에서는, 정상군, 대조군, GCDT 투여군에서 각각 48.0±6.2 (I.U/l), 57.0±12.8 (I.U/l), 54.7±6.0 (I.U/l)로 큰 차이가 없었다. 결과적으로 GCDT 투여군은 AST와 ALT의 수치가 정상 범위로 나타나 약물에 의한 간장 독성은 발견되지 않았다(Fig. 2).

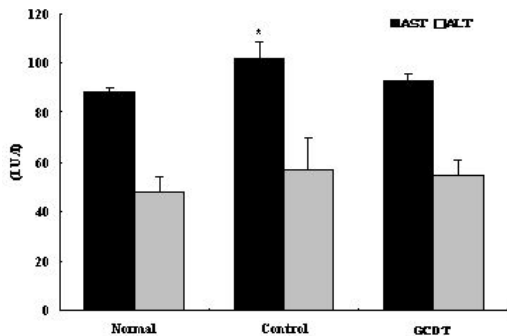


Fig. 2. Effect of GCDT on the AST and ALT in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR

Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 µl)
 Values represent the means ± SD of 6 rats.
 * : P <0.05 compared to normal group.

② 신장 독성 평가

(a) Uric acid 변화에 미치는 영향

혈청에서 uric acid의 농도를 측정된 결과, 대조군은 3.5±0.7 (mg/dl), 정상군은 1.5±0.3 (mg/dl)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 1.8±0.4 (mg/dl)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(++ : P <0.01) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 3).

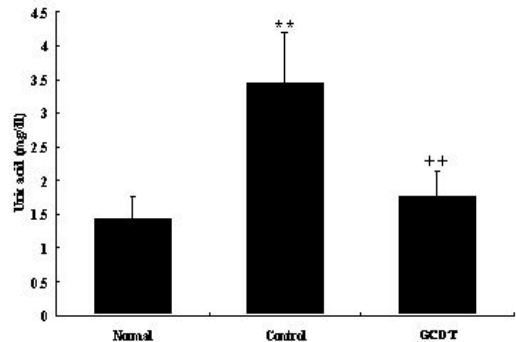


Fig. 3. Effect of GCDT on the uric acid in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 µl)
 Values represent the means ± SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group
 ++ : P <0.01 compared to control group

(b) BUN 변화에 미치는 영향

BUN 농도를 측정된 결과, 대조군은 31.4±2.4 (mg/dl), 정상군은 17.9±4.1 (mg/dl)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 26.1±5.3 (mg/

dl)로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 4).

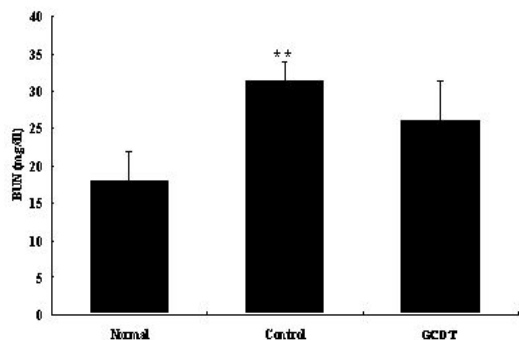


Fig. 4. Effect of GCDT on the BUN in DOCA-salt hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group.

(c) Creatinine 변화에 미치는 영향

혈청에서 creatinine 농도를 측정한 결과, 대조군은 0.76 ± 0.05 (mg/dl), 정상군은 0.62 ± 0.04 (mg/dl)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 0.68 ± 0.05 (mg/dl)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(+ : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 5).

2) Angiotensin converting enzyme(ACE) 저해능에 미치는 영향

고혈압 유발 인자인 ACE의 저해능을 측정한 결과, 1000, 500, 250, 125, 62.5 (μ g/ml)의 농도에서 각각 72.5 ± 1.7 , 54.9 ± 0.6 , 40.9 ± 0.7 , 22.1 ± 1.6 , 0.8 ± 1.2 (%)의 저해 효과를 나타내었다(Fig. 6).

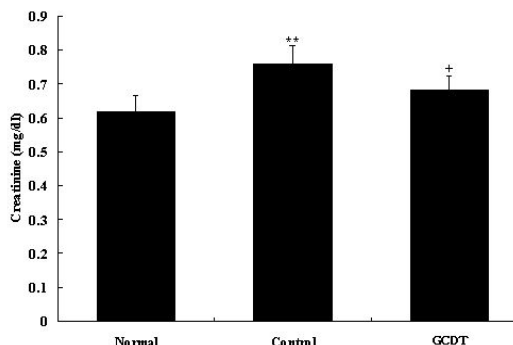


Fig. 5. Effect of GCDT on the creatinine in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group.
 + : P <0.05 compared to control group.

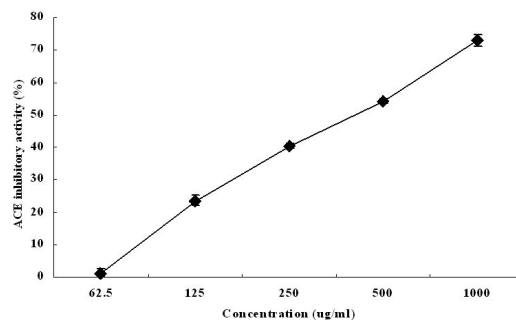


Fig. 6. The inhibitory effect on ACE of GCDT .

Inhibitory activity on ACE of GCDT at final concentration 62.5, 125, 250, 500, 1000 (μ g/ml). The results are the mean \pm SD of three independent experiments.

2. In vivo

1) 몸무게 및 장기 무게에 미치는 영향

(1) 몸무게에 미치는 영향

대조군은 420.8 ± 27.9 g, 정상군은 488.3 ± 12.1 g로 나타나, 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(*** : P <0.001) 감소를 나타내었다. GCDT 투여군은 474.2 ± 16.4 g로 나타나 대조군에 비하여 유의

성 있게(++ : P <0.01) 증가하여 정상군에 가까운 몸무게를 유지하였다(Fig. 7).

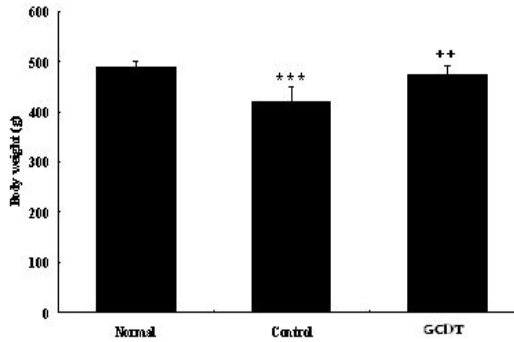


Fig. 7. Effect of GCDT on the body weight in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 *** : P <0.001 compared to normal group
 ++ : P <0.01 compared to control group

(2) 심장과 신장 무게에 미치는 영향

심장은 대조군이 4.1 \pm 0.2/Body Weight(BW) (mg/g), 정상군은 3.5 \pm 0.2/BW (mg/g)으로 나타나 유의성이 없었고, GCDT 투여군은 3.8 \pm 0.1/BW (mg/g)으로 나타나 이 역시 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 신장의 무게는 대조군이 4.7 \pm 0.3/BW (mg/g), 정상군이 3.2 \pm 0.1/BW (mg/g)으로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (***) : P <0.001) 증가를 나타내었다. 반면 GCDT 투여군은 4.1 \pm 0.3/BW (mg/g)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게(+ : P <0.05) 감소하였다(Fig. 8).

2) 혈압 및 심박수에 미치는 영향

(1) 혈압에 미치는 영향

혈압을 측정한 결과, 대조군은 175.2 \pm 5.4 (mmHg), 정상군은 129.1 \pm 1.2 (mmHg)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(*** : P <0.001) 증

가를 나타내었다. GCDT 투여군은 151.1 \pm 0.6 (mm Hg)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(+++ : P <0.001) 강압 효과를 나타내었다(Fig. 9).

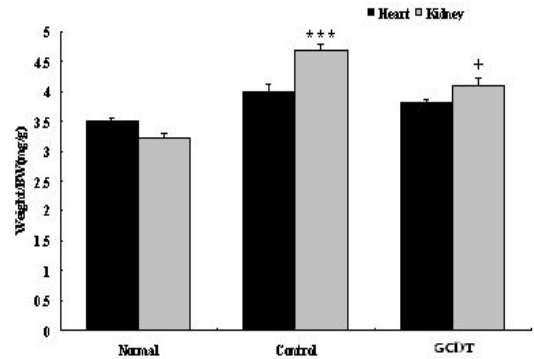


Fig. 8. Effect of GCDT on the heart and kidney weight in DOCA-salt hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 *** : P <0.001 compared to normal group
 + : P <0.05 compared to control group

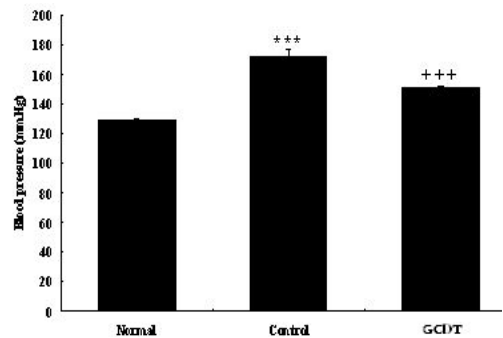


Fig. 9. Effect of GCDT on the blood pressure in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 *** : P <0.001 compared to normal group
 *** : P <0.001 compared to control group

(2) 심박수에 미치는 영향

심박수를 측정된 결과, 대조군은 419±36.3 (times/min), 정상군은 336.1±7.1 (times/min)로 나타나 정상군에 비하여 대조군이 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 357.5±6.7 (times/min)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(+ : P <0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 10).

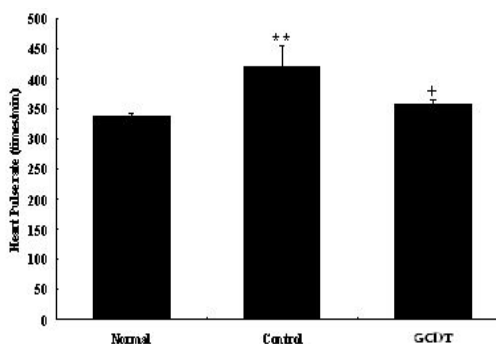


Fig. 10. Effect of GCDT on the heart rate in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 µl)
 Values represent the means ± SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group
 + : P <0.05 compared to control group

3) 혈청 및 혈장 성분에 미치는 영향

(1) Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

Aldosterone에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 180.2±24.2 (pg/ml), 정상군은 44.1±9.9 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(***) : P <0.001) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 63.3±2.1 (pg/ml)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(+ : P <0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 11).

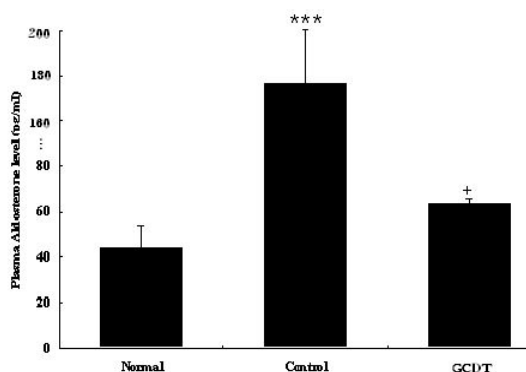


Fig. 11. Effect of GCDT on the plasma aldosterone in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 µl)
 Values represent the means ± SD of 6 rats.
 *** : P <0.001 compared to normal group
 + : P <0.05 compared to control group

(2) Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

① Dopamine의 농도 변화에 미치는 영향

Dopamine에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 165.2±29.2 (pg/ml), 정상군은 102.5±0.9 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 132.2±20.7 (pg/ml)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(+ : P <0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 12).

② Norepinephrine의 농도 변화에 미치는 영향

Norepinephrine에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 511.2±32.9 (pg/ml), 정상군은 415.8±2.5 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(***) : P <0.001) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 444.8±6.2 (pg/ml)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(++ : P <0.01) 감소를 나타내었다(Fig. 13).

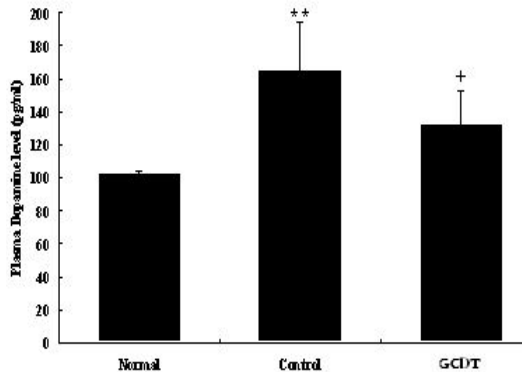


Fig. 12. Effect of GCDT on the plasma dopamine in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group
 + : P <0.05 compared to control group

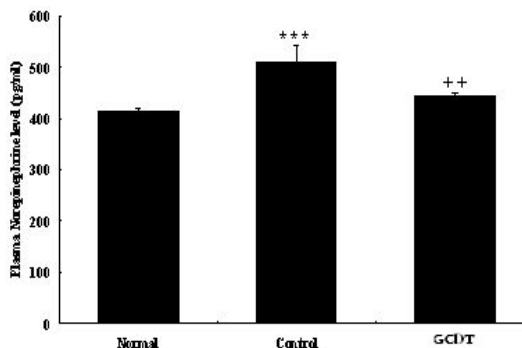


Fig. 13. Effect of GCDT on the plasma norepinephrine in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 *** : P <0.001 compared to normal group
 ++ : P <0.01 compared to control group

③ Epinephrine의 농도 변화에 미치는 영향

Epinephrine에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 4772.2 \pm 267.5 (pg/ml), 정상군은 2640.5 \pm 159.5 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(***) : P <0.001) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 3041.0 \pm 340.4 (pg/ml)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(++ : P <0.01) 감소효과를 나타내었다(Fig. 14).

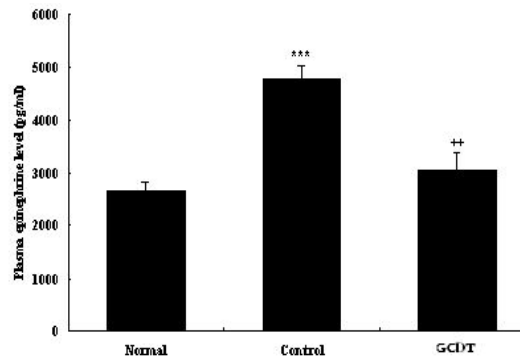


Fig. 14. Effect of GCDT on the plasma epinephrine in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 *** : P <0.001 compared to normal group
 ++ : P <0.01 compared to control group

(3) 전해질 변화에 미치는 영향

① Sodium (Na⁺)의 농도 변화에 미치는 영향

Sodium (Na⁺)의 농도에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 150.1 \pm 1.0(mEq/l), 정상군은 140.1 \pm 0.8(mEq/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (* : P <0.05) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 145.8 \pm 2.3 (mEq/l)로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 15).

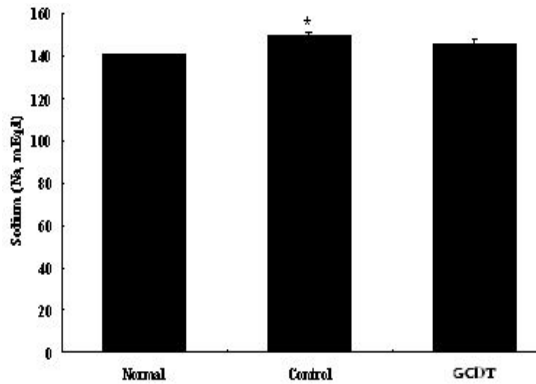


Fig. 15. Effect of GCDT on the sodium (Na⁺) in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 * : P <0.05 compared to normal group

② Potassium (K⁺) 농도 변화에 미치는 영향
 혈청에서 potassium (K⁺) 농도를 측정된 결과, 대조군은 5.8 \pm 0.2 (mEq/l), 정상군은 4.9 \pm 0.3 (mEq/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 5.3 \pm 0.4 (mEq/l)로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 16).

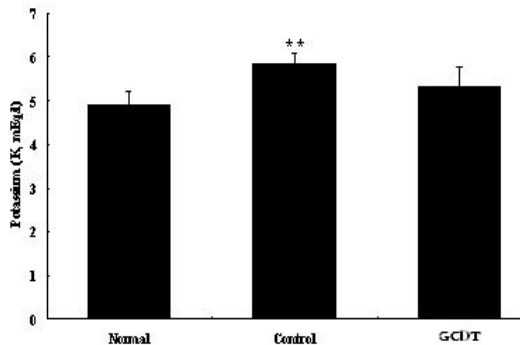


Fig. 16. Effect of GCDT on the potassium (K⁺) in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR

Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group

③ Chloride (Cl⁻)의 농도 변화에 미치는 영향
 혈청에서 Chloride (Cl⁻) 농도를 측정된 결과, 대조군은 104.3 \pm 0.5 (mEq/l), 정상군은 95.6 \pm 1.1 (mEq/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(** : P <0.01) 증가를 나타내었다. GCDT 투여군은 99.5 \pm 0.6 (mEq/l)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(+ : P<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 17).

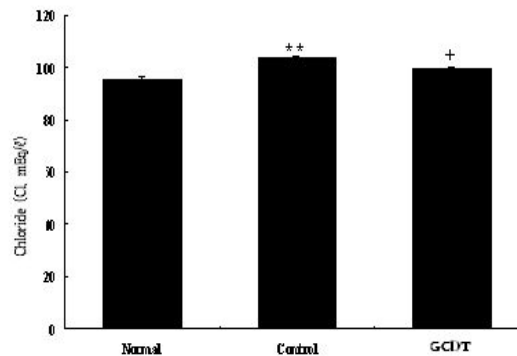


Fig. 17. Effect of GCDT on the chloride (Cl⁻) in DOCA-salt induced hypertensive rat.

Normal : Normal SDR
 Control : DOCA-salt(25 mg/kg)
 GCDT : DOCA-salt(25 mg/kg) and GCDT (Once a day, 180 mg/kg/200 μ l)
 Values represent the means \pm SD of 6 rats.
 ** : P <0.01 compared to normal group
 + : P <0.05 compared to control group

IV. 고찰

고혈압은 성인의 25% 이상을 차지하는 흔한 질환으로 치료하지 않으면 진행하며 치명적인 질환이 된다. 예외가 보고되기는 하였지만 고혈압이 있으면서, 치료받지 않는 성인의 대부분은 시간이 갈

수축 혈압이 더 오르게 된다. 수명은 10~20년 단축된다는 것이 입증되었는데, 이는 보통 죽상경화 과정이 촉진되기 때문이었으며, 그 촉진되는 속도는 부분적으로 고혈압의 심한 정도와 관계가 있었다. 또한, 종말 장기 손상의 증거가 없는 사람이라 하더라도 치료하지 않고 7~10년 지나게 되면 위중한 합병증이 발생할 위험이 높아지는데, 30%에서 죽상경화성 합병증이 나타나며, 50% 이상이 종말 장기 손상, 즉 심비대, 울혈성 심부전, 심근경색, 망막병증, 뇌졸중, 신부전 등을 갖게 된다³.

고혈압의 85~90%는 본태성(일차성) 고혈압이고 5~15%는 양측성 신실질 질환에 의한 이차적인 것이며, 1~2%만이 완치가 가능한 이차적 원인이다¹⁸. 본태성 고혈압의 원인은 확실히 알려지지 않았으나 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 말초 혈관평활근의 긴장도 증가 및 말초혈관저항의 증가가 그 원인으로 여겨진다^{3,21}. 이차성 고혈압은 원인질환이 명확한 고혈압으로 신실질 질환 또는 갑색세포종, 쿠싱증후군, 일차성 알도스테론증, 갑상선기능항진증, 점액수종, 대동맥 협착 또는 신혈관 질환, 임신, 약제 등에 의해 유발된다²¹.

Renin은 사구체로 들어가는 수입세동맥에서 만들어진 호르몬으로 혈압의 저하, 저염식이, 교감신경 자극(β -adrenergic)에 의해 촉진된다. Renin은 angiotensinogen을 angiotensin I으로 바꾸는 효소이므로 그 분비가 늘어나면 angiotensin I으로의 변환도 항진된다. 이 angiotensin I은 이어서 angiotensin converting enzyme(ACE)이라는 효소에 의해 angiotensin II로 바뀐다. Angiotensin II는 부신피질에 작용하여 aldosterone의 분비를 촉진하여 신장의 원위세뇨관에 작용하여 Na^+ 의 재흡수와 K^+ , H^+ 의 분비를 증대시킨다. 또한 angiotensin II receptor를 활성화시켜 sarcoplasmic reticulum(SR)

에서 calcium 방출을 증가시켜 혈관 긴장도를 증가시킨다. 따라서 결과적으로 renin은 sodium을 체내에 저류시켜, 순환 혈액량을 늘리고 혈관 긴장도를 증가시키도록 작용한다^{3,22-24}.

최근의 역학적 자료와 동물실험 자료에 의하면, 염분섭취와 고혈압과 상관관계가 있음은 의심의 여지가 없으나 보고들이 서로 일치하지 않아 많은 논쟁이 되어 왔다²⁵. 경증 고혈압 환자를 대상으로 4주간 염분의 투여를 달리한 전향적 교차 연구에서 다량(200Eq, 소금으로 12g)의 염분섭취 시에 비하여 중등도(소금 6g)의 염분섭취 시에는 혈압이 8/5mmHg 감소하고 소량(소금 3g)의 염분섭취 시에는 혈압이 16/9mmHg 감소한다고 보고되었다²⁶. 또한 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 없다²⁷. 또한 일부 학자들은 염화물 이온도 마찬가지로 중요할지 모른다고 제의하고 있다. 이런 제의는, 소금에 감수성이 있는 고혈압성 동물에게 염화물이 없는 나트륨 염을 먹이면 동맥압이 올라가지 않는다는 관찰에 근거한 것이다. 나머지에서는 그 병태생리가 아직 불확실하지만, 최근에 제의된 가설로서는 칼슘섭취, 전반적인 세포막 결함, 인슐린 저항 등이 고혈압에 관여할 것으로 보고되고 있다³.

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 신경전달물질로 작용한다. Catecholamine은 모든 중요한 장기에 영향을 미치는데 그 효과가 수초 내에 나타나 심맥관계에 작용하여 혈관수축을 하고, 대사속

도를 증진시키고, 체액 및 전해질, 내장기에 직접적 작용을 하며, 또한 renin 등의 분비에 간접적으로 영향을 미친다^{23,24,28}.

고혈압의 치료는 식염 제한식이 및 적절한 체중 감량 등의 생활형태를 변환하는 비약물요법과 약물요법이 있다^{3,23,29}.

고혈압의 치료에 흔히 사용하는 약물로는 이노제, 항교감신경제(α 차단제, β 차단제), ACE 억제제, Ca 길항제, 혈관확장제 등이 있다³.

이노제는 세포외액의 부피감소로 혈압강하 효과를 유발하는 약물로 나트륨 배설에 의한 급속한 혈압강하작용을 일으키나 sodium 뿐 아니라 potassium 배설 역시 증가하여 저칼륨 혈증으로 인한 부정맥, 혈청 콜레스테롤의 변화 및 혈당의 증가의 부작용이 있다.

항교감신경제는 중추신경계와 말초신경계에 작용하는 약물로 나누어지는데 중추신경계에 작용하는 약물은 혈관운동중추의 α_2 -receptor를 자극하는 것으로 잘 쓰이지 않는 편이다. 말초신경계에 작용하는 약물은 α 차단제와 β 차단제로 나누는데, α 차단제는 α_1 -receptor에 작용하여 내인성 catecholamine에 의한 말초혈관 수축을 억제하며, 방광 등의 비혈관성 평활근에 작용하면 urinary outflow에 대한 저항을 감소시켜 고혈압이나 전립선 비대증에 의한 배뇨장애에 사용된다. β 차단제는 catecholamine 효과를 차단하여 심박출량 감소와 신장의 renin 방출감소로 혈압강하효과를 나타내고 맥압이 높거나 빈맥인 경우 혹은 허혈성 심장질환이 동반되어 있는 경우에 효과가 크다.

ACE 억제제는 Renin-Angiotensin-Aldosterone 계에 작용하여 Angiotensin I을 Angiotensin II로 전환시키는 효소인 ACE를 억제하여 수분 및 나트륨의 체내 저류를 방지하고 bradykinin에 의한 혈관수축을 억제하여 효과적인 혈압강하작용을 나타낸다.

Ca 길항제는 심장과 혈관의 세포내 칼슘유입을 차단함으로써 심장의 탈분극을 지연시키고 자극전

도 속도를 저하시켜 심박동수, 수축력을 저하시키고 심근소모량을 감소시키며 관상동맥을 확장시키는 작용을 한다³.

한의학에 있어서 고혈압은 肝陽上亢, 肝風內動, 心火亢炎, 陰虛陽亢 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 있다³⁰⁻³². 한의학적으로 고혈압은 情志所傷, 飲食失節, 內傷虛損 등의 병인에 의해 발생한다고 하나, 실제적으로는 위의 원인들이 종합적으로 작용하여 인체 내의 陰陽平衡이 실조되어 나타나는 것이며, 平肝潛陽, 涼肝熄風, 清熱降火, 滋陰降火 등의 방법으로 치료한다³⁰.

본 실험에서 사용된 加味清熱導痰湯은 宋代 嚴³³의 濟生方에 최초로 수록된 導痰湯에 性寒無毒하고 味苦하며 肺經으로 歸入하여 瀉實火, 除濕熱하는 黃芩³⁴과 性寒無毒하고 味苦하며 心肝經으로 歸入하여 清熱燥濕, 清心除煩, 瀉火解毒하는 黃連³⁴을 加한 清熱導痰湯에 蘇子, 山查肉, 蘿蔔子, 羌活, 防風, 竹茹, 大黃, 石菖蒲, 梔子, 甘草를 加味한 처방이다. 清熱導痰湯은 《醫鑑》에 기재된 方으로 憎寒壯熱, 頭目昏沈, 氣上喘急, 口出涎沫, 痰涎壅盛, 言語蹇澁, 舌強不語, 牙關緊急, 眩暈 등에 응용되어 왔다³⁵. 加味清熱導痰湯은 清熱, 燥濕, 祛痰, 降火 등의 효능이 있어 임상적으로 中風實熱者, 體格健實者의 氣阻痰盛, 便閉, 熱象面赤, 舌苔黃厚, 脈洪數한 實證의 치료에 활용되고 있다³⁶. 이에 저자는 加味清熱導痰湯의 항고혈압 효과를 밝히고자 SDR에 DOCA-salt를 피하주사하여 고혈압을 유발시키고 대조군과 加味清熱導痰湯 투여군(GCDT)으로 나누어, 생리식염수와 GCDT 추출물을 각각 8주 동안 경구 투여한 후 세포독성 및 간장과 신장에 대한 독성 실험, ACE 저해능에 미치는 영향에 대한 검사를 거쳐 몸무게 및 장기무게에 미치는 영향, 혈압 및 심박수의 변화, 혈장 내 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량의 변화 및 전해질 농도의 변화 등을 측정하였다.

먼저 GCDT가 간장과 신장에 미치는 손상 정도를 알아보기 위해 SDR의 혈중 AST, ALT, uric acid, BUN, creatinine의 농도변화를 측정해 보았다.

AST와 ALT의 활성치의 증가는 간조직의 손상을 예측하는 좋은 지표가 되는데, 이들 효소 활성치의 증가는 세포 장애 정도와 비교적 상관성이 좋을 뿐만 아니라 다른 혈중 유출효소에 비하여 예민하게 변동하기 때문에 AST와 ALT 증가 태도에 따른 차이로 간 질환의 진단 및 다른 질환과의 감별 등에 널리 이용되고 있다³⁷.

Uric acid는 핵산 중 purine 염기의 최종 대사산물로 신장에서 배설되므로 신장기능 장애시 상승한다. BUN은 혈중에 존재하는 요소(urea)내 질소를 표현하는 것으로 혈청 BUN은 신장의 배설기능이 나쁠 경우, 예를 들면, 급성신부전, 급·만성 신장염, 요독증, 신증후군, 신우신염, 신장결석, 신경색, 신종양, 울혈성 심부전, 쇼크 등에서 이상치를 보인다. Creatinine은 신장질환과의 상관성이 대단히 커서 혈청 creatinine 농도는 신장기능의 지표로 중요시되고 있다. 경증의 신기능 장애나 조기 진단보다는 중등도 및 중증의 병력이 있는 병태 파악에 유용하다고 볼 수 있다³⁷.

AST, ALT의 수치를 측정한 결과, AST는 정상군이 88.2 ± 1.92 (IU/L), GCDT 투여군이 93.0 ± 2.6 (IU/L)로 나타났고, ALT는 정상군이 48.0 ± 6.2 (IU/L), GCDT 투여군이 54.7 ± 6.0 (IU/L)로 나타났다. Uric acid, BUN, Creatinine의 수치를 측정한 결과, Uric acid는 정상군이 1.5 ± 0.3 (mg/dl), GCDT 투여군이 1.8 ± 0.4 (mg/dl)로 나타났고, BUN은 정상군이 17.9 ± 4.1 (mg/dl), GCDT 투여군이 26.1 ± 5.3 (mg/dl)로 나타났으며, Creatinine은 정상군이 0.62 ± 0.04 (mg/dl), GCDT 투여군이 0.68 ± 0.05 (mg/dl)로 나타났다. 이상의 결과로 미루어 보아 정상군과 GCDT 투여군에서 유의성 있는 차이를 보이지 않으므로 GCDT는 간 및 신장의 독성을 유발하지는 않는 것으로 사료된다.

ACE는 불활성형인 angiotensin I의 말단에 존재하는 His-Leu를 절단하여 angiotensin II를 생성하고 혈관을 확장시키는 bradykinin을 분해시키는 효소이다. ACE의 작용을 저해하면 angiotensin II의 생성을 저해하고 aldosterone의 분비를 감소시키며, 혈관확장제인 bradykinin의 증가 등의 과정을 통해 반사적 빈맥 없이 말초혈관 저항을 감소시켜 renin의 활성도와 관계없이 혈압을 떨어뜨린다. 최종적으로, 신장 혈관을 확장시켜 sodium의 배설을 촉진하여 혈압을 낮출 수 있다³⁸.

ACE의 저해능을 측정한 결과, GCDT 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ($\mu\text{g/ml}$)의 농도에서 각각 72.5 ± 1.7 , 54.9 ± 0.6 , 40.9 ± 0.7 , 22.1 ± 1.6 , 0.8 ± 1.2 (%)로 나타나 GCDT의 농도가 높을수록 ACE의 저해능이 증가함을 알 수 있었다.

DACA-salt에 의해 유발된 고혈압 쥐의 몸무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 대조군은 420.8 ± 27.9 g, GCDT 투여군은 474.2 ± 16.4 g으로 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하여 정상군에 가까운 몸무게를 유지하였다. 그리고 심장, 신장의 무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 심장은 대조군이 $4.1 \pm 0.2/\text{BW}$ (mg/g), GCDT 투여군은 $3.8 \pm 0.1/\text{BW}$ (mg/g)으로 나타나 유의성은 보이지 않았고, 신장은 대조군이 $4.7 \pm 0.3/\text{BW}$ (mg/g), GCDT 투여군은 $4.1 \pm 0.3/\text{BW}$ (mg/g)으로, 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 보여 정상군에 비교적 가까운 신장 무게를 유지하였다.

대조군과 GCDT 투여군의 혈압 및 심박수를 측정하였는데, 혈압은 대조군이 175.2 ± 5.4 (mmHg), GCDT 투여군은 151.1 ± 0.6 (mmHg)로 나타나 유의성 있는 강압효과를 보였고, 심박수는 대조군이 419 ± 36.3 (times/min), GCDT 투여군은 357.5 ± 6.7 (times/min)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 보였다. 이처럼 GCDT 투여군에서 심박수의 감소 및 혈압의 하강 효과를 나타내는 것으로 보아 GCDT가 β_1 -receptor의 심근에 작용하여 심박수를 감소시켜 부분적으로 혈압 조절 기

전에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

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 180.2 ± 24.2 (pg/ml), GCDT 투여군은 63.3 ± 2.1 (pg/ml)로 나타나 GCDT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였다. Catecholamine 중 dopamine의 농도는 대조군이 165.2 ± 29.2 (pg/ml), GCDT 투여군은 132.2 ± 20.7 (pg/ml)로 대조군에 비해 GCDT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였고, norepinephrine의 농도는 대조군이 511.2 ± 32.9 (pg/ml), GCDT 투여군은 444.8 ± 6.2 (pg/ml)로 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였으며, epinephrine의 농도 또한 대조군이 4772.2 ± 267.5 (pg/ml), GCDT 투여군은 3041.0 ± 340.4 (pg/ml)로 나타나 유의성 있는 감소효과를 나타내었다. 이처럼 GCDT 투여군에서 aldosterone 및 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량이 대조군에 비하여 유의성 있게 감소된 것으로 미루어 보아 GCDT가 renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압조절에서 체액량 증가에 의한 혈압상승을 억제하고, 또한 교감신경계를 안정시키면서 심근에 존재하는 β 1-receptor의 흥분을 억제하여 심근수축과 심박출량을 감소시키며, 혈관의 α 1-receptor에 대한 흥분 또한 억제하여 말초혈관의 수축을 감소시킴으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

또한, 혈관내피 세포내로 유입이 억제된 혈중 전해질 양을 측정하였는데, sodium은 대조군이 150.1 ± 1.0 (mEq/l), GCDT 투여군이 145.8 ± 2.3 (mEq/l)로 나타났고, potassium은 대조군이 5.8 ± 0.2 (mEq/l), GCDT 투여군은 5.3 ± 0.4 (mEq/l)로 나타나 두 이온 모두 GCDT 투여군이 대조군에 비하여 감소되었으나 유의성은 없었다. Chloride는 대조군

이 104.3 ± 0.5 (mEq/l), GCDT 투여군은 99.5 ± 6 (mEq/l)로 대조군에 비하여 유의성 있는 감소효과를 나타내었다. 혈중 전해질 측정에서 GCDT는 sodium 및 potassium 억제에 의한 강압기전에 뚜렷한 효과를 보이지는 못하였으나 chloride를 감소시켜 최근의 염화물에 대한 연구에 어느 정도 뒷받침을 해 주었다고 볼 수 있다⁸.

이상의 실험 결과를 종합해 보면, GCDT는 세포 및 간장과 신장에 대한 독성평가를 통해 안전성이 확인되었고, 농도 의존적으로 ACE 저해능을 보였으며, 혈중 aldosterone, dopamine, norepinephrine 및 epinephrine, chloride의 함량을 유의성 있게 감소시킴으로써 혈압 강하에도 효과를 나타내는 것으로 보인다.

따라서 GCDT는 ACE 저해능과 aldosterone, catecholamine의 함량을 감소시키는 효과가 있으므로 ACE 억제제, 항교감신경제인 α 차단제와 β 차단제의 혈압강하 기전과 다소 비슷한 작용기전을 갖고 있다고 생각되며 상기 고혈압 약물의 적응증 환자에게도 적용가능하리라 사료된다.

향후, GCDT에 대한 보다 정밀한 연구를 통해 고혈압의 치료에 활용 가치가 높으리라 생각되고, 고혈압의 원인 및 한약의 혈압강하 작용기전에 대한 지속적인 연구를 통해 고혈압의 한방치료가 개발되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

세포독성 및 간장과 신장에 대한 독성 등의 안전성 검증, ACE 저해능에 대한 실험 후, 혈압 및 심박수의 변화, 혈장 내 aldosterone, catecholamine 함량 및 전해질 농도의 변화 등을 측정, 분석하여 加味清熱導痰湯의 항고혈압 효과를 살펴본 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味清熱導痰湯은 세포독성 및 간장과 신장에 대한 독성평가 상 안전한 것으로 나타났다.

2. 加味清熱導痰湯은 ACE 저해 효과를 나타냈다.
3. 加味清熱導痰湯은 유의성 있는 심박수 감소 및 혈압 강하 효과를 나타냈다.
4. 加味清熱導痰湯은 aldosterone의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
5. 加味清熱導痰湯은 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
6. 加味清熱導痰湯은 전해질 중 chloride의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과들로 미루어 보아 加味清熱導痰湯은 고혈압의 치료에 활용가치가 있을 것으로 생각되나, 그 작용기전에 대해 보다 많은 연구가 필요할리라 사료된다.

참고문헌

1. 의학교육연수원. 가정의학. 서울: 서울대학교출판부: 1999, p. 294-9.
2. 김기훈, 문재우. 공중보건학. 서울: 정문각: 1999, p. 373-47.
3. 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회. 해리슨내과학 제1권. 서울: 도서출판 MIP: 2003, p. 441-7, 1456-61, 1464-7.
4. JNC. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 2003.
5. 이영우. 순환기학. 서울: 일조각: 2001, p. 193-5, 205.
6. 이방헌. 고혈압 진료 매뉴얼. 서울: 고려의학: 2004, p. 1, 11, 25.
7. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京: 科學技術文獻出版社: 1993, p. 347-54.
8. 上海中醫學院. 中醫內科學. 商務印書館: 1997, p. 150.
9. 屈松栢 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.
10. 김은혜, 안정조, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 加味天麻鉤藤飲이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(5):1176-84.
11. 김종원, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 고cholesterol 식이 자발성 고혈압 白鼠에서의 加味防風通聖散이 고혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(34):619-30.
12. 유명찬, 오영선, 김윤식, 설인찬. 加味鷄血藤湯이 고혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2004;25(4):52-64.
13. 백경민, 조현경, 유명찬, 김윤식, 설인찬. 加味滋陰降火湯이 SHR의 혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(1):1-15.
14. 한덕희, 오영선, 설인찬, 김윤식. 肝陽上亢方이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2006;20(3):663-9.
15. 조봉현, 김윤식, 설인찬. 加味四物湯이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2006;20(11):131-7.
16. 신황수, 오영선, 김윤식, 설인찬. 加味導赤散이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2004;18(6):1710-3.
17. 박경호, 최학주, 노성수, 구영선, 김동희. 清熱導痰湯이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(3):626-33.
18. 이대식, 신길조, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 고혈압 및 고지혈증에 대한 清熱導痰湯의 실험적 연구. 대한한방내과학회지. 1991;12(2):16-25.
19. 최정화, 정현우. 導痰湯 및 그 加味方이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響. 동의생리학회지. 2000;14(1):99-106.
20. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA. Development and design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Am J Cardiol. 1982;49(6):1390-4.
21. Mark H. Beers, Robert Berkow. 머크메뉴얼.

- 제17판. 서울: 한우리: 2003, p. 1746-63.
22. 신용태. Steps to Internal Medicine Part 5 신장질환, 서울: 정담; 2005, p. 22, 27.
23. 이영우 외. 고혈압. 서울: 고려의학; 2000, p. 11-55.
24. Walter F, Emile L. Medical physiology. Saunders: 2003, p. 534-45, 1057-61.
25. Cutler FA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. AM J Clin Nutr. 1997;65(Suppl):643S-51S.
26. 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. 1989;2:1244-7.
27. 김종설, 이방현. 고혈압의 이해와 치료. 서울: 고려의학; 2002, p. 66-8.
28. 서울대학교 의과대학. 내분비학. 서울: 서울대학교출판부; 1994, p. 199, 203-4.
29. 김정진. 생리학. 서울: 고문사; 1997, p. 115-8.
30. 김영석 외. 고혈압에 대한 임상적 관찰. 대한한의학회지. 1983;4(2):321-31.
31. 채인식. 한방임상학. 서울: 대성문화사; 1987, p. 145-7.
32. 김종화. 고혈압 치료에 대한 疏風活血湯의 임상적 보고. 혜화의학지. 1990;1(1):39-48.
33. 이용욱, 나영설, 이원철, 안경희, 이경섭. 뇌졸중에 있어서 체성감각 유발전위의 임상적 응용. 경희의학. 1989;5(4):458-68.
34. 전국한의과대학 본초학교수 공편. 본초학. 서울: 영림사; 1998, p. 178, 180.
35. 신재용. 방약합편해설. 서울: 전통의학연구소; 2000, p. 193-4.
36. 대전대학교 한방병원. 한방병원 처방집. 대전: 한국출판사; 2001, p. 70.
37. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일. 서울: 의학문화사; 2003, p. 95-8, 102-5, 116-9, 334-5.
38. Oh SJ. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of the K-casein fragments hydrolyzated by chymosin, pepsin, and trypsin. Fractionation of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitory peptides from soybean paste. Korean J food Sci Technol. 1997;27:230-4.