

17 β -estradiol의 고혈압 유도반응 억제와 인체적용 전기자극의 17 β -estradiol 활성 증가



The Journal Korean Society of Physical Therapy

■ 김중환

■ 용인대학교 보건복지대학 물리치료학과

The inhibition of Hypertension-related Response by 17 β -estradiol and the Increase of 17 β -estradiol Activity by Electrical Stimulation

Jung-Hwan Kim, PT, PhD

Department of Physical Therapy, College of Public Health & Welfare, Yongin University

Purpose: 17 β -estradiol is the most active endogenous estrogen, which is related to favorable changes in the plasma lipid profile, to relaxation of the coronary vessels, and to a decrease in platelet aggregation and vascular smooth muscle cell migration. However, although the beneficial effect of estrogens on plasma lipoproteins (ie, lowering low-density lipoprotein and increasing high-density lipoprotein cholesterol) contributes to cardiovascular protection, it does not fully account for the protective effect, particularly in the application of physical therapy, including low frequency electrical stimulation.

Methods: The aim of this study was to demonstrate the inhibition of stressors, such as endothelin-1 (ET-1), serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), prostaglandin F $_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$), and a protein kinase C (PKC) activator 12-deoxyphorbol 13-isobutyrate (DPB), induced isometric tension by 17 β -estradiol in vascular smooth muscle strips, respectively. In addition, the effects of low frequency electrical stimulation at the meridian points (CV-3, -4, Ki-12, SP-6, LR-3, BL-25, -28, -32, -52) on the indirect antihypertensive effect were examined by monitoring the changes in the serum 17 β -estradiol concentration in healthy volunteers.

Results: Isometric tension analysis showed that the responses of inhibited tension by 17 β -estradiol were similar to the same stressors in rat aortic smooth muscle strips. Furthermore, although the continued amplitude modulation (AM) type of electrical stimulation was not increased significantly by electrical stimulation, the current of the frequency modulation (FM) type of low frequency electrical stimulation increased the serum 17 β -estradiol concentration in normal volunteers.

Conclusion: These results, in part, suggest that 17 β -estradiol has the capacity to suppress stressor-induced muscle tension, and electrical stimulation, particularly current of the FM type, has a modulatory effect on the sex steroid hormones, particularly 17 β -estradiol, in healthy volunteers.

Keywords: 17 β -estradiol, Hypertension, Vascular smooth muscle tension, Electrical stimulation

논문접수일: 2009년 4월 23일

수정접수일: 2009년 6월 1일

게재승인일: 2009년 6월 4일

교신저자: 김중환, junghwankim3@hanmail.net

1. 서론

17 β -에스트라디올(17 β -estradiol)은 인체에서 생합성 되는 에스

트로겐 중 D고리의 17번 탄소위치에 β -OH를 지닌 가장 활성이 강한 에스트로겐이다.¹ 이러한 에스트로겐은 골 소실 및 혈중 저밀도지단백질(low density lipoprotein, LDL)을 억제시킴

과 동시에 고밀도지단백질(high density lipoprotein, HDL)의 생성을 촉진시키는 것 등의 연구결과가 보고되어 골격계 및 심혈관질환 영역에서 그 중요성이 강조되고 있다.^{2,3} 특히, 생리주기가 원활히 이루어지는 폐경기 이전 여성의 경우, 동일한 연령의 남성과 폐경기가 지난 여성에 비해 고혈압 이환율이 현저히 낮다가 폐경과 더불어 연령이 증가함에 따라 고혈압을 비롯한 관상동맥질환, 뇌혈관질환의 이환율 및 사망률이 증가하는 것으로 보고되어 에스트로겐(17 β -에스트라디올)의 항고혈압 효과에 대한 중요성이 대두되고 있다.^{4,5} 특히 고혈압은 심혈관질환을 일으키는 매우 중요한 위험인자임과 동시에 혈관 내피세포의 손상과 염증반응의 병합으로 유도되는 혈관조직의 리모델링, 그로 인한 혈관저항성 및 혈관평활근에 대한 긴장도의 증가로 유발-악화되는 이유로 혈관평활근의 수축성 변화는 고혈압 유발 및 악화에 직접적 상관성을 지니고 있다.^{6,7} 실제 이러한 고혈압 유도 혈관장력의 증가 기전에 대한 보고로서 근장그물(SR)에서의 Ca²⁺ 유리와 세포 외 Ca²⁺ 유입으로 인한 세포 내 Ca²⁺ 증가를 비롯한 단백질 인산화 부활효소 C(protein kinase C, PKC)와 타이로신 단백질 인산화 부활효소(protein tyrosine kinase, PTK), 이노시톨 인산화 부활효소(phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 및 유사분열물질-활성단백질 인산화 부활효소(mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 등이 고혈압 발생과 유지 기전에 있어서 직접 혹은 간접적으로 중요한 요소라는 결과가 보고되고 있어 주목을 받고 있다.^{8,9} 한편, 이러한 고혈압 조절의 목적으로 현재 약물요법이 가장 많이 이용되고 있으며 특히, 이노제와 칼슘통로 억제제 및 안지오텐신전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor) 등이 사용되고 있다.¹⁰ 그러나 고혈압의 병태 생리적 특성상 고혈압의 처방을 받은 이후 평생 복용해야 하는 장기투여 및 약물의 부작용이 문제시되고 있다.¹¹ 따라서 약물의 부작용을 감소시키면서 장기적으로 적용 가능한 약물의 대처 혹은 병용요법이 절실히 요구되는 필요성이 있다고 사료된다. 이전의 연구결과에 의하면 한의과 영역에서 접근한 침(acupuncture)과 뜸(moxibustion) 자극이 혈압을 낮추었다는 소수의 결과가 보고되어 있으나,^{12,13} 고혈압-연관 에스트로겐의 증감효과에 대한 보고는 이루어져 있지 않다. 또한 침과 뜸자극은 체표에 상흔 혹은 침흔과 같은 부작용과 환자의 기피현상이 존재하여, 물리치료적 측면의 연구는 그 중요성이 매우 크다 사료된다. 그러나 물리치료학 특히, 고혈압 연관 에스트로겐의 활성이 가장 강한 17 β -에스트라디올의 증감 유무에 대한 전기치료학적 접근은 거의 연구가 이루어져 있지 않은 것이 사실이다. 따라서 본 연구에서는 고혈압 유발 및 악화기전에 직접적으로 작용하는 물질이면서 혈관평활근 긴장력 증가에 효현제로써 알려진 엔도텔린-1(endothelin-1, ET-1)과 세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5HT), 프

로스타글란딘 F2 α (prostaglandin F2 α , PGF2 α) 및 PKC 활성제인 12-deoxyphorbol 13-isobutyrate (DPB)를 혈관평활근에 직접 적용하여 나타나는 혈관 긴장력 증가에 작용하는 17 β -에스트라디올의 혈관긴장도 억제효과의 유무를 관찰하여 에스트로겐의 항고혈압 관련 작용을 직-간접적으로 검증하고자 한다. 이와 함께 전기치료의 통증전문물리치료 분야에서 사용되는 저빈도 주파수 은침점전기자극(low frequency silver spike point, SSP, electrical stimulation) 즉, 골격근 수축반응을 유발시키지 않도록 적용하면서 인체의 경혈점(meridian point)을 자극하여 경맥 흐름의 자극 및 호르몬의 변동 등과 같은 한방원리를 근간으로 고안된 전기자극을 적용함으로써 유도되는 17 β -에스트라디올의 증감유무를 관찰하고자 한다. 더욱이 진폭변조(amplitude modulation)와 주파수변조(frequency modulation) 및 1Hz의 연속파형으로 분류하여 이에 따른 17 β -에스트라디올의 증감을 관찰함으로써 심혈관질환전문물리치료 연구의 기초 자료로 도움이 되고자 하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물 및 근 장력의 측정

체중 190~200g, 웅성의 흰쥐 15마리를 본 실험에 사용하였다. 구입한 흰쥐는 1주일간 사육환경(22 \pm 2 $^{\circ}$ C, 50 \pm 5%, 12시간 명암주기, 천우이엔씨)에 적응하도록 하였으며, 정상음료와 함께 실험동물 전용사료(대한바이오링크, 충북음성소재)를 무제한 공급하였다.

본 연구에서는 스트레스 유발물질인 Endothelin-1과 prostaglandin F2 α , serotonin 및 암 유발물질인 DPB (12-deoxyphorbol 13-isobutyrate)과 농도도 염화칼륨의 적용으로 유발될 수 있는 혈관 수축반응을 관찰하기 위해 근 장력 측정을 실시하였다.¹⁰ 즉, 흰쥐를 도살하여 흉대동맥을 적출하고, 생리적 식염수(physiological salt solution, PSS)가 든 용기에 옮긴 후 결합조직과 내피세포 및 지방을 제거하였다. 혈관조직은 윤상근(circular muscle) 방향으로 폭 2mm, 길이 10mm가 되도록 절단하여 한쪽은 근육 고정기에 다른 한쪽 끝은 장력변환기(Force Displacement Transducer, FT 03, Grass, 미국)에 연결하여 생리현상기록기(Physiograph, 7WC, Grass, 미국)로 기록하였다(Figure 1A).¹⁴

2. 연구대상 및 전기자극

전기자극 유도 17 β -에스트라디올 변동에 대한 측정연구는 건강에 이상이 없는 자원자로서, 나이 21~27세, 체중 51.1 \pm 1.6kg, 신장 157.7 \pm 1.4cm인 자원자 여성 8명을 무작위로 선발하여

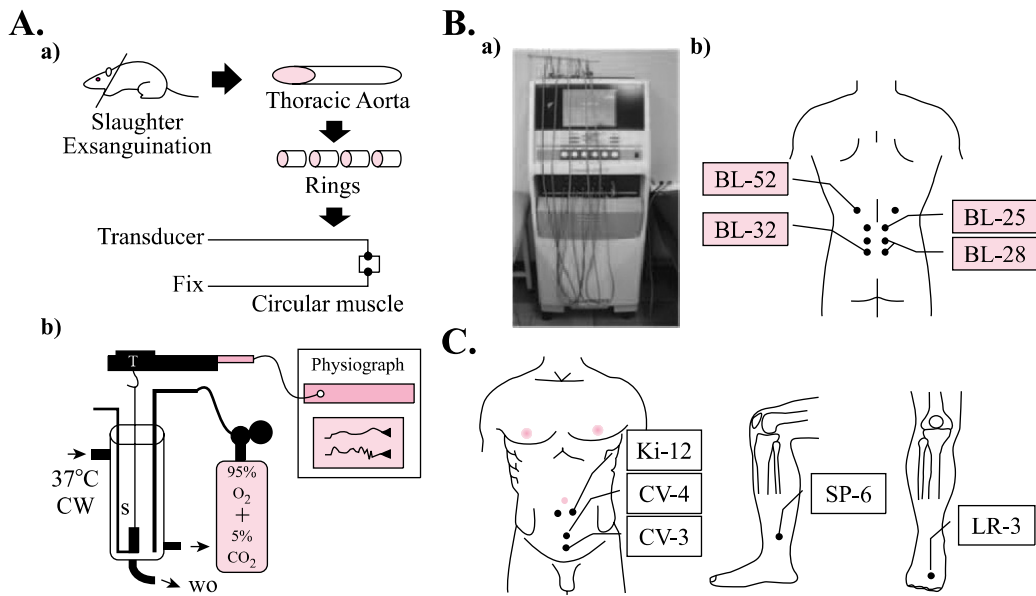


Figure 1. Schematic representation of the stress-induced muscle tension and low frequency silver spike point electrical stimulation from healthy volunteers.

CW: circulating water, WO: wash out

BL-25: 대장유, BL-28: 방광유, BL-32: 차료, BL-52: 지실, Ki-12: 대혈, CV-4: 관원, CV-3: 중극, SP-6: 삼음교, LR-3: 태충.

진행하였다. 본 연구에 들어가기에 앞서 피 연구자의 생리기간을 피하였으며(본 실험은 10명의 자원자로 시작하였으나 생리기간 즉, 월경 전 2일과 월경 후, 2일 내에 있었던 자원자는 제외하여 8명으로 확정), 일절 실험에 대한 내용을 언급하지 않은 상태에서 실시하였다. 생체기전의 오차를 줄이고자 24시간의 흡수통제와 함께 제한식사와 음료를 제공하였다.

본 연구는 전기자극을 가하지 않은 대조군과 전기자극을 적용한 연구군의 2군으로 분류하였다. 연구군에 적용한 은침점전기자극(Trimix 5501, Nihon Medix Co, 일본)은 진폭에 변화가 없으면서 1 Hz의 쌍방향성 대칭파가 일정하게 통전되는 전류형태(Continue type)와 진폭이 변조된(진폭이 1분 10초 사이에서 경사를 이루는 T1 통전과 전류가 흐르지 않는 휴지기가 1분 10초로 반복되는 전류) 전류형태(amplitude modulation, AM, type) 및 주파수가 변조(진폭에는 변화가 없으면서 주파수가 30Hz→3Hz→30Hz가 반복적으로 통전되는 전류)된 전류형태(frequency modulation, FM, type)로 각 세트별 15분 통전을 실시하였다. 연구 진행시간은 오전(09~12시)과 오후(13~16시)로 나누어 총 2회의 60분 전기자극을 적용하였다. 각 군에 해당하는 10 명의 자원자는 모두 동일인이며, 연구조작은 1일 간격으로 총 4회를 실시하여 결과를 통계처리 하였다. 전기자극의 부위는 인체의 경혈(meridian point)을 선택하였으며, 도자의 제한 된 수에 따라 2세트로 나누어 실시하였으며 다음과 같다. 1세트는 임맥의 중극(CV-3) 1혈과 같은 경맥의 관원(CV-4) 1혈, 족소음신경의 대혈(Ki-12) 2혈, 족태음비

경의 삼음교(SP-6) 2혈, 그리고 족궤음간경의 태충(LR-3) 2혈의 경혈에 각각 동일한 코드에서 나오는 2개의 도자 8개를 바로 누운 자세에서 15분간 적용하였다. 이어서 족태양방광경의 지실(BL-52) 2혈과 대장유(BL-25) 2혈, 방광유(BL-28) 2혈 그리고 차료(BL-32) 2혈의 경혈의 2세트를 엎드려 누운 자세에서 15분간 적용하였다(Figure 1B).¹⁵ 또한 전기자극의 강도는 도자접촉 부위 근육의 가시수축이 일어나지 않는 범위에서 피 연구자가 견딜 수 있는 정도의 따끔거리는 역치까지 전류강도를 증가시켜 본 연구를 진행하였다. 모든 연구조작을 시행하기에 앞서 피 연구자로 하여금 바로누운자세에서 약 15~30분의 휴식을 취하도록 하였다.

3. 17β-에스트라디올의 분석

전기자극의 유무 및 연령층 비교에 따른 17β-에스트라디올을 측정하기 위해 혈청을 채취하였다. 혈액채취는 2회 실시한 전기자극 직후 적용 자세를 유지하도록 하여 좌, 우 주와정맥(cubital vein)에서 약 8~10ml의 혈액을 취하였다. 특히 17β-에스트라디올은 스테로이드로서 반감기가 다른 펩타이드류 보다 현저히 긴 것이 사실이나 객관성을 위해 2세트의 전기자극 후 1~2분 이내에 혈액을 채취하였으며, 일중변동의 오차를 줄이기 위해 일정시간(14:00~16:00)에 취하였다.¹² 채취한 약 7~8ml의 혈액은 유리튜브에 넣어 실온에서 30~60분 방치한 후 원심분리기를 사용하여 10분간 3,000rpm으로 혈청을 분리하였다. 분리한 혈청은 혈청분리관으로 옮겨 측정 시까지 냉동

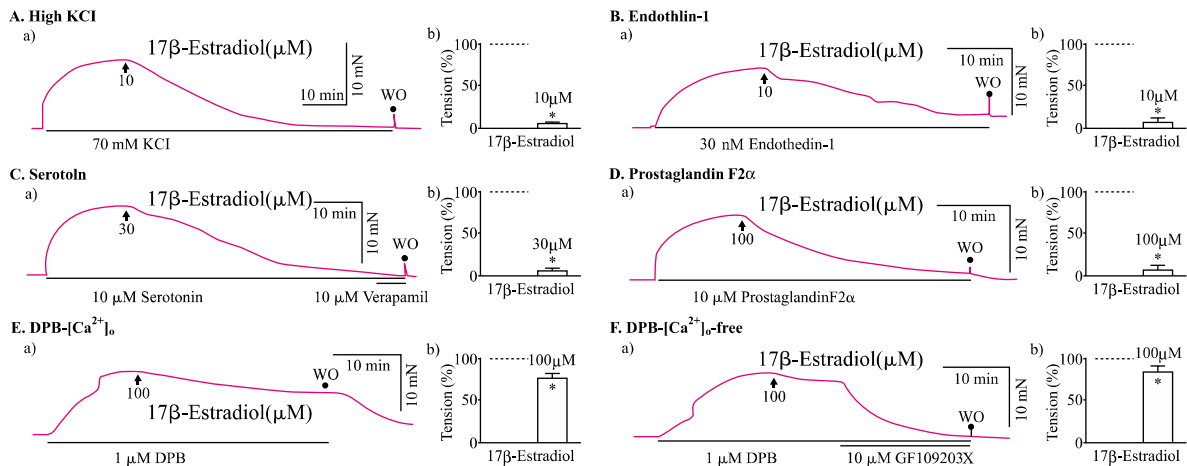


Figure 2. The inhibition of stress-induced contraction by 17β-estradiol in rat aortic smooth muscle strips. KCl: potassium chloride, DPB: a PKC activator 12-deoxyphorbol 13-isobutyrate, [Ca²⁺]_o: concentration of extracellular Ca²⁺, WO: wash out, GF109203X: selective PKC inhibitor. *p<0.05.

보관 하였다. 17β-에스트라디올의 측정은 네오딘의학연구소(서울 소재)에 의뢰하여 ¹²⁵I radioimmunoassay kit를 이용하여 결과를 얻었다.

4. 자료의 통계학적 분석

본 연구의 통계처리는 각 연구결과에 따라 SAS 소프트웨어 (version 6.12)를 사용하여 평균과 표준편차를 산출하였다. 또한 각 비교군 사이의 통계적 유의성을 검정하기 위한 유의수준은 α=0.05로 설정하여 t-검정과 일원분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였으며, p값이 0.05 미만인 것을 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다. 연구 성적은 Mean±SEM으로 나타내었다.

III. 결과

1. 스트레스 유도 혈관반응과 17β-에스트라디올의 혈관반응 억제

혈관조직에 적용한 70mM KCl과 endothelin-1, serotonin, prostaglandin F2α 및 DPB와 같은 스트레스 물질의 적용결과 KCl과 serotonin 및 prostaglandin F2α로 유도되는 수축반응은 각각 초기 위상성 수축에 이어 완만한 긴장성 수축반응이 나타난 반면, endothelin-1과 단백질부활효소 C 활성제인 DPB로 유도되는 반응은 완만하게 증가되는 긴장성 수축반응이 나타났다. 특히 DPB의 경우, 완만한 긴장성 수축반응의 중간에 급격한 위상성 수축반응에 이어 다시 긴장성 수축반응의 특징을 관찰할 수 있었다. 이러한 각각의 수축반응은 10μM와 100μM의 17β-에스트라디올 적용(high KCl: 4.00±1.90%, endothelin-1: 7.40±5.20%, serotonin: 6.00±3.82%, prostaglandin F2α:

7.20±5.70%, DPB-[Ca²⁺]_o: 77.67±5.36%, DPB-[Ca²⁺]_o-free: 85.00±7.64%)으로 대조군(100%)에 비해 각각 유의하게 억제됨을 관찰할 수 있었다(Figure 2).

2. 인체적용 전기자극의 17β-에스트라디올 증가

총 60분의 전기자극을 적용한 결과 17β-에스트라디올 농도의 변동은 다음과 같았다. 1 Hz의 일정한 주파수 전기자극(405.20±84.41pg/ml)에 의한 17β-에스트라디올은 대조군(266.43±34.33 pg/ml)에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 증가의 경향을 나타냈다(Figure 3A-a). 또한 진폭변조 주파수(AM) 전기자극(449.50±92.08pg/ml)에 의한 17β-에스트라디올 역시 대조군(266.43±34.33pg/ml)에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 증가의 경향을 나타냈다(Figure 3A-b). 그러나 주파수가 변조(FM)된 전기자극(489.84±82.88pg/ml)에 의한 17β-에스트라디올은 대조군(266.43±34.33pg/ml)에 비해 통계적으로 유의한 수준의 증가를 나타냈다(Figure 3A-c).

IV. 고찰

여러 자극원으로부터 혈관평활근 조직에서 나타나는 과도수축은 고혈압을 비롯한 심근경색(myocardial infarction) 및 뇌혈관경련(cerebral vasospasm) 등의 유발 혹은 악화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{17,18} 이러한 혈관평활근의 과도수축은 전압의존성 Ca²⁺ 통로(voltage dependent Ca²⁺ channel)와 수용체 조절 Ca²⁺ 통로(receptor operated Ca²⁺ channel) 및 저장고-작동성 Ca²⁺ 통로(store-operated Ca²⁺ channel) 등을 통한 세포

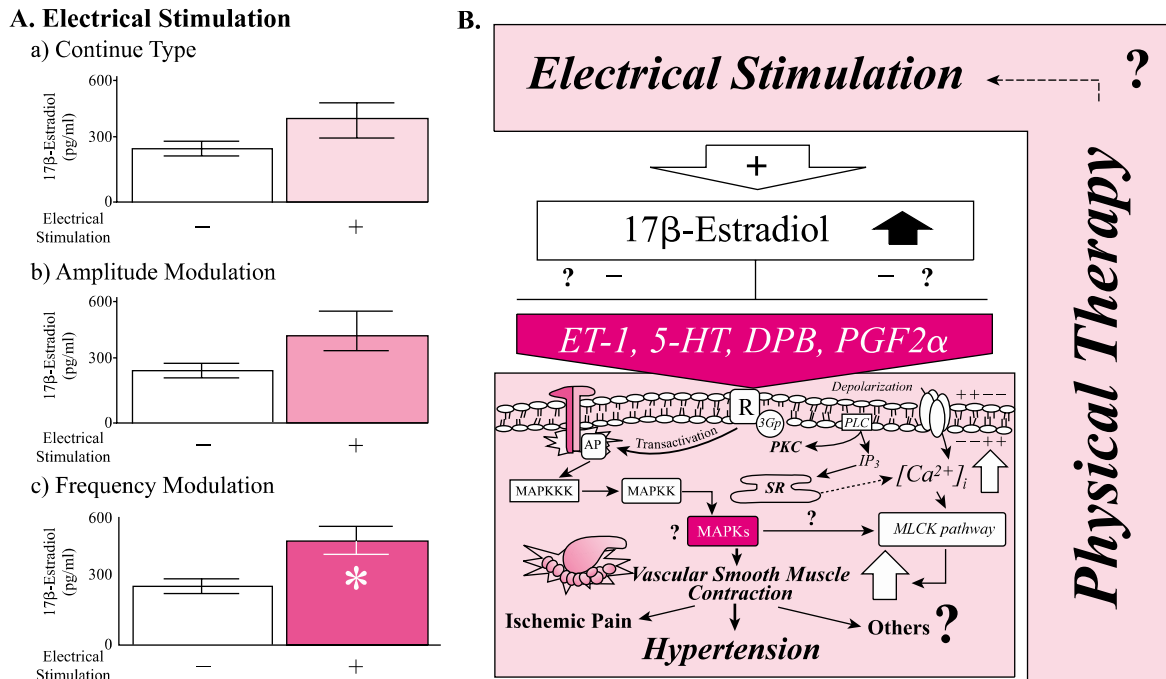


Figure 3. The increase of 17β-estradiol concentration by low frequency silver spike point electrical stimulation in healthy volunteers.

ET-1: endothelin-1, 5-HT: serotonin or 5-hydroxytryptamine, DPB: 12-deoxyphorbol 13-isobutyrate, PGF2α: prostaglandin F2α, MLCK: myosin light chain kinase, PKC: protein kinase C, MAPKKK: mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKK: mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKs: mitogen-activated protein kinases, AP: adaptor protein, R: receptor, 3Gp: trimeric GTP-binding protein, PLC: phospholipase C, IP₃: inositol-1,4,5-triphosphate, SR: sarcoplasmic reticulum, [Ca²⁺]_i: intracellular or cytosolic Ca²⁺, +: activation, -: inhibition.

*p<0.05

내 Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) 증가와 [Ca²⁺]_i가 증가되었을 때 Ca²⁺ 통로가 열림으로써 [Ca²⁺]_i 증가(Ca²⁺-induced Ca²⁺ release)되는 경우와 용량성 Ca²⁺ 유입(capacitave Ca²⁺ entry) 및 IP₃가 IP₃ 수용체에 결합하여 Ca²⁺ 통로가 열림으로써 [Ca²⁺]_i 증가(IP₃-induced Ca²⁺ release)되는 것 등이 관여한다.^{19,21} 상기의 결과로 증가된 세포 내 Ca²⁺은 칼모둘린과 결합하여 마이오신경쇄 부활효소(myosin light chain kinase)를 활성화시켜 궁극적으로 근 수축을 일으키는 Ca²⁺ 의존성 수축기전과 함께 세포 내 Ca²⁺ 농도의 증가와 상관없이 저분자량 GTP-결합단백질(small GTP-binding protein) 연관 마이오신경쇄 탈인산화효소(myosin light chain phosphatase)의 억제작용 등으로 수축이 유도되는 Ca²⁺ 비의존성 수축기전이 고혈압상태의 장력증가에 중요한 역할을 담당한다.^{22,23}

이러한 내용을 근거로 본 연구에서 적용한 고농도 염화칼륨은 전압의존성 Ca²⁺ 통로를 활성화시키는 대표적 자극원으로써 결과, 초기 위상성 수축반응에 이어 긴장성 수축이 유도되었고 17β-에스트라디올에 의해 안정장력에 가까이 억제된 것으로 미루어 전압의존성 Ca²⁺ 통로로 유발되는 수축반응을 억제함을

이해할 수 있었다. 본 결과는 조직의 차이는 있으나 돼지의 관상동맥에 적용한 30mM KCl 유도 수축반응에 17β-에스트라디올이 억제효과를 나타낸다는 보고와 일치하였다.²⁴ 또한 혈관내피세포와 혈관평활근 세포 등에 존재하고, 강력한 수축을 유발시키는 물질이면서 고혈압을 비롯한 심혈관질환의 유발 및 악화 기전에 중요한 자극원으로 관여함이 보고되어 주목을 받고 있는 endothelin-1을 적용한 결과 완만한 긴장성 수축이 지연적으로 나타남을 확인할 수 있었다.²⁵ 이와 함께 트립토판으로부터 생합성되고 고혈압 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 주목을 받고 있는 세로토닌¹⁸과 에이코사노이드류의 하나이면서 통증 및 염증과 평활근 수축물질로 알려져 있는 PGF2α의 적용으로 초기 위상성과 긴장성의 수축반응이 나타남을 관찰할 수 있었다. 이러한 각각의 자극원들로부터 유도된 수축 증가는 모두 17β-에스트라디올의 적용으로 거의 안정장력의 수준으로 억제되는 것으로 미루어 각각의 자극원에 대해 현저한 억제효과가 존재함을 이해할 수 있었다.^{26,27} 그러나 PKC를 직접 자극하는 발암물질이면서 강력한 혈관평활근의 수축물질인 DPB에 대한 17β-에스트라디올의 억제효과는 부분적임을 확인할 수 있

었다.²⁸ 이러한 부분적 억제효과는 세포 외 Ca^{2+} 의존성과 비 의존성 수축모두에서 비슷한 양상을 나타내는 것으로 미루어 17β -에스트라디올에 대한 비의존적 수축기전이 작용함을 이해할 수 있었다. 비록 자극원에 대한 17β -에스트라디올의 수축억제 효과에 정도의 차이는 있었으나, 스트레스 원인물질로 유발된 반응을 억제한다는 상대적 효과차원에서 17β -에스트라디올의 중요성을 인지할 수 있었다. 또한 본 결과는 17β -에스트라디올이 고혈압 모델동물을 비롯한 여러 개체에 적용한 In Vivo 및 In Vitro 연구에서 혈압을 직접적으로 억제한다는 내용을 뒷받침해 준다.²⁹⁻³¹

한편, 인체의 경혈에 적용한 전기자극의 결과 1Hz가 일정하게 통전되는 파형과 진폭이 변조된 파형 및 주파수 변조된 파형 중 주파수 변조파형의 전기자극에서 유의한 수준으로 17β -에스트라디올이 증가됨을 확인할 수 있었다. 비록 유의한 수준으로 증가되지는 않았지만 증가의 경향을 연속파형과 진폭변조의 두 파형에서도 나타남을 미루어 극히 미비한 자료이나 저빈도 주파수 전기자극 특히, 경혈에 적용한 전기자극이 17β -에스트라디올의 증가에 효과가 있음을 유추할 수 있었다(Figure 3B). 이러한 본 연구의 결과는 폐경전후기증후군(perimenopausal syndrome) 환자의 삼음교(SP6)에 적용한 전기침자극이 혈청 에스트라디올을 증가시켰다는 결과와 일치하였다.³² 또한 자궁절제술을 시행한 쥐에서 나타난 혈청 에스트라디올의 감소와 뇌조직에서 발현된 에스트로겐 수용체 단백질과 mRNA의 증가가 전기침자극(electroacupuncture)으로 반전됨을 보고하여 본 연구결과를 뒷받침해준다고 사료된다.³³ 이와 함께 골감소증을 동반한 초기 폐경후 여성에게 적용한 복합운동으로 약 20%의 17β -에스트라디올이 증가되었다는 보고는 그 내용이 17β -에스트라디올 연관 항고혈압 효과와 직접적 연관성은 부족하나 물리치료의 운동적용 측면에서 그 의의가 있는 것으로 이해된다.³⁴ 따라서 항고혈압 연관 물리치료적 접근 및 에스트로겐 상관성에 대한 연구가 보다 심도 있고 체계적으로 수행될 경우, 물리치료 임상과 기초 물리치료학적 견지에서 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 심혈관질환 전문물리치료의 연구 및 활성화에 기초자료로 활용하기 위해 고혈압 연관 17β -에스트라디올의 역할 및 전기자극에 대한 17β -에스트라디올의 변동 유무를 살펴보았다. 결과 근 장력반응 기법과 17β -에스트라디올의 농도 측정을 통해 ET-1, 5-HT, $PGF2\alpha$ 및 DPB와 같은 스트레스 유도 물질의 적용으로 유도된 근 장력의 증가가 17β -에스트라디올의 적

용으로 현저히 억제됨을 관찰할 수 있었다. 또한 인체의 경혈에 전기자극을 파형과 주파수변조 및 지속파형으로 적용하여 17β -에스트라디올의 증가양상을 관찰할 수 있었으며, 특히 주파수 변조의 전기자극으로 유의한 수준의 17β -에스트라디올 증가를 확인할 수 있었다. 따라서 본 연구를 통하여 비록 간접적 결과이나 스트레스 반응에 17β -에스트라디올의 억제효과가 있음을 관찰함과 동시에 전기자극 특히 주파수변조의 저빈도 주파수 전기자극이 17β -에스트라디올의 변동에 부분적 역할이 존재함을 이해할 수 있었다.

Author Contributions

Research design: Kim JH

Acquisition of data: Kim JH

Analysis and interpretation of data: Kim JH

Drafting of the manuscript: Kim JH

Research supervision: Kim JH

참고문헌

1. Djerassi C. The bitter pill. Science. 1989;245(4916):356-61.
2. van der Mooren MJ, Demacker PN, Thomas CM et al. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a prospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992;47(2):153-60.
3. Tikkanen MJ, Vihma V, Jauhiainen M et al. Lipoprotein-associated estrogens. Cardiovasc Res. 2002;56(2):184-8.
4. Rossi R, Grimaldi T, Origliani G et al. Menopause and cardiovascular risk. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; 32(5-6):325-8.
5. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. Circulation. 2004;110(18):2824-30.
6. Kim JH. The activity of hypertension-related protein kinase C and the relationship of physical therapy. J Kor Soc Phys Ther. 2008;20(3):61-8.
7. Kim JH, Kim IH, Hwang BY. The hypertensive vascular tension-related signal transduction and the relationship of physical therapy. J Kor Soc Phys Ther. 2008;20(4):35-42.
8. Touyz RM, Schiffrin EL. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. J Hyper-

- tens. 2001;19(7):1245-54.
9. Kim J, Lee CK, Park HJ et al. Epidermal growth factor induces vasoconstriction through the phosphatidylinositol 3-kinase-mediated mitogen-activated protein kinase pathway in hypertensive rats. *J Pharmacol Sci.* 2006;101(2):135-43.
 10. Dworkin LD, Levin RI, Benstein JA et al. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular injury in rats with deoxycorticosterone-salt hypertension. *Am J Physiol.* 1990;259(4Pt2):F598-F604.
 11. Gavras HP. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. *Am J Hypertens.* 2001;14(7 Pt 2):231S-236S.
 12. Lee HS, Kim JY. Effects of acupuncture on blood pressure and plasma renin activity in two-kidney one clip goldblatt hypertensive rats. *Am J Chin Med.* 1994;22(3-4):215-219.
 13. Lee HS, Yu YC, Kim ST et al. Effects of moxibustion on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med.* 1997;25(1):21-26.
 14. Kim J, Lee YR, Lee CH et al. Mitogen-activated protein kinase contributes to elevated basal tone in aortic smooth muscle from hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;514(2-3):209-15.
 15. Chon KY, Kim IS, Choi KK et al. The noxiousness of the salt-dependent hypertension and the effect of the physical stimulation on the change of the hypertension-related sympathetic neurotransmitter -A study on the utilization of physical therapy facilities in senior welfare center-. *J Kor Gerntol Soc.* 2004;24(3):1-11.
 16. Urban RJ, Dahl KD, Padmanabhan V et al. Specific regulatory actions of dihydrotestosterone and estradiol on the dynamics of FSH secretion and clearance in humans. *J Androl.* 1991; 12(1):27-35.
 17. Sirous ZN, Fleming JB, Khalil RA. Endothelin-1 enhances eicosanoids-induced coronary smooth muscle contraction by activating specific protein kinase C isoforms. *Hypertension.* 2001;37(2):497-504.
 18. Watts SW. 5-HT in systemic hypertension: foe, friend or fantasy? *Clin Sci (Lond).* 2005;108(5):399-412.
 19. Karaki H, Ozaki H, Hori M et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev.* 1997;49(2):157-230.
 20. Doi S, Damron DS, Horibe M et al. Capacitative Ca^{2+} entry and tyrosine kinase activation in canine pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278(1):L118-30.
 21. Ng LC, Gurney AM. Store-operated channels mediate Ca^{2+} influx and contraction in rat pulmonary artery. *Circ Res.* 2001;89(10):923-9.
 22. Tostes RC, Wilde DW, Bendhack LM et al. Calcium handling by vascular myocytes in hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(3):315-23.
 23. Lee DL, Webb RC, Jin L. Hypertension and RhoA/Rho-kinase signaling in the vasculature: highlights from the recent literature. *Hypertension.* 2004;44(6):796-9.
 24. Li HF, Zhang P, Tian et al. Differential mechanisms involved in effects of genistein and 17β -estradiol on porcine coronary arteries. *Pharmazie.* 2006;61(5):461-5.
 25. Kim B, Kim J, Bae YM et al. p38 mitogen-activated protein kinase contributes to the diminished aortic contraction by endothelin-1 in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension.* 2004;43(5):1086-91.
 26. Crews JK, Khalil RA. Antagonistic effects of 17β -estradiol, progesterone, and testosterone on Ca^{2+} entry mechanisms of coronary vasoconstriction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1034-40.
 27. Dursun N, Arifoglu C, Süer C. Relaxation effect of estradiol on different vasoconstrictor-induced responses in rat thoracic artery. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2006;17(4):289-94.
 28. Lee HA, Seong Y, Lee WJ et al. 17β -Estradiol inhibits calcium-dependent, but not calcium-independent, contraction in isolated rat aorta. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005;371(2):152-7.
 29. Hinojosa-Laborde C, Craig T, Zheng W et al. Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension.* 2004;44(4):405-9.
 30. Giménez J, Garcia PM, Bonacasa B et al. Effects of oestrogen treatment and angiotensin-converting enzyme inhibition on the microvasculature of ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol.* 2006;91(1):261-8.
 31. Xu X, Xiao JC, Luo LF et al. Effects of ovariectomy and 17β -estradiol treatment on the renin-angiotensin system, blood pressure, and endothelial ultrastructure. *Int J Cardiol.* 2008;130(2):196-204.
 32. Qin ZY, Ling H, Xia XH et al. Effects of electroacupuncture of Sanyinjiao (SP 6) on genito-endocrine in patients with perimenopausal syndrome. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2007;32(4):255-9.
 33. Chen BY, Cheng LH, Gao H et al. Effects of electroacupuncture on the expression of estrogen receptor protein

- and mRNA in rat brain. Sheng Li Xue Bao. 1998;50(5):495-500.
34. Kemmler W, Wildt L, Engelke K et al. Acute hormonal responses of a high impact physical exercise session in early postmenopausal women. Eur J Appl Physiol. 2003;90(1-2):199-209.