

## 加味通聖散이 자발성 고혈압 흰쥐에 미치는 영향

최은희, 임대웅, 정태산, 안가영, 천혜선, 전상윤, 홍 석  
동신대학교 한의과대학 내과학교실

### The Effect of *Gamitongseong-san*(GTS) on Spontaneously Hypertensive Rat(SHR)

Eun-hee Choi, Dae-woong Lim, Tae-san Jung, Ga-yong An, Hea-sun Chun, Sang-yun Jeon, Seok Hong  
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

#### ABSTRACT

**Objective :** This study was examined to investigate the effect of *Gamitongseong-san*(GTS) extract on spontaneous hypertension.

**Methods :** After administering GTS extract to SHR for 4 weeks, we measured anti-oxygen effects, weight of body, heart and kidney, blood pressure, heart rate, aldosterone, catecholamine, electrolyte, uric acid, and BUN.

#### Results :

1. GTS increased 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl(DPPH) scavenging activity and superoxide dismutase(SOD) similar activity depending on the concentration.

2. GTS significantly decreased heart weight in spontaneously hypertensive rat.

3. GTS significantly decreased blood pressure and heart rate in SHR.

4. GTS significantly decreased aldosterone.

5. GTS significantly decreased norepinephrine and epinephrine.

6. GTS significantly decreased K<sup>+</sup>.

7. GTS significantly decreased BUN.

**Conclusions :** These results suggest that GTS may be usefully applied for the treatment of hypertension.

**Key words :** Spontaneously hypertensive rat, *Gamitongseong-san* extract

## 1. 서 론

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생 빈도가 가장 높은 질환으로 2003년 미국 고혈압 합동 위원회(Joint National Committee)<sup>1</sup>는 정상 혈압을 120/80 mmHg 미만으로 조정하여 기존의 정상혈압 보다 고혈압의 기준을 강화하였다.

고혈압은 본태성과 속발성으로 구분되며 본태성

은 전체 고혈압 환자의 90%이상을 차지하고 있으며 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등의 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 관리와 치료가 요구되고 있다<sup>2</sup>.

한의학에서 고혈압은 中風, 頭痛, 眩暈, 項強, 肝風 등과 유사하며, 주로 肝, 心, 腎系 병증과 관련이 있다. 病因으로는 風, 火, 痰, 虛로 나눌 수 있으며, 平肝熄風, 清火化痰, 滋養肝腎, 養心하는 치료법을 사용한다<sup>2-5</sup>.

고혈압에 대한 최근 연구로는 송<sup>5</sup>의 天麻鉤藤散 加味方, 이<sup>6</sup>의 加味順氣活血湯, 유<sup>7</sup>의 加味稀簽湯

· 교신저자: 홍 석 전남 순천시 조례동 1722-9번지  
동신대학교 순천한방병원 2내과 2진료실  
TEL: 061-729-7155  
E-mail: 17under@hamail.net

등 임상에서 다용되는 고혈압 처방에 대한 기존 연구와 이를 바탕으로 새로운 치료 처방을 개발하려는 노력이 이루어지고 있다.

본 연구에서 사용된 加味通聖散은 防風通聖散<sup>8</sup>에 혈압 강하, 항산화 작용에 유의한 약물인 葛根<sup>9,10</sup>, 玄參<sup>9,11</sup>, 麥門冬<sup>9,12</sup>, 大黃<sup>9,13</sup>, 白芷<sup>9,14</sup>, 鷄血藤<sup>9,15</sup>, 豨薟<sup>9,16</sup>을 加味한 처방이다. 최근 본 시료와 유사한 김<sup>17</sup>의 보고가 있으나 아직 防風通聖散의 고혈압 및 加味 약물에 관련한 연구가 많지 않다.

이에 저자는 加味通聖散이 혈압 유관인자들에 어떤 영향을 주는지 살펴보고자 자발성 고혈압 흰쥐에 加味通聖散 추출물을 경구 투여하여 항산화 반응, 체중과 혈압 및 심박수의 변화, 혈중 aldosterone과 catecholamine 및 전해질 함량의 변화, 신장 기능의 변화를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험방법

### 1. 재 료

#### 1) 약 재

본 실험에 사용한 加味通聖散(*Gamitongseongsan* 이하 GTS)의 구성 약물은 동신대학교 부속한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였다. 약물 구성은 다음과 같다(Table 1).

#### 2) 동물 및 사료 조성

본 실험에 사용된 흰쥐는 7주령, 체중 200-220 g의 雄性 Wister kyoto rat(WKY)와 Spontaneously hypertensive rat(SHR)을 실험 당일까지 고형사료(슈퍼피드, 강원도, Korea)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하였다. 실온 22 ± 2℃, 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 다음과 같다(Table 2).

Table 1. The Composition of *Gamitongseongsan*(GTS)

韓藥名	學 名	用量(g)
乾 葛	<i>Puerariae Radix</i>	12
玄 蔘	<i>Scrophularia Buergeriana</i>	6
滑 石	<i>Talcum</i>	6
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4
麥門冬	<i>Liriois Tuber</i>	4
石 膏	<i>Gypsum Fibrosum</i>	3
黃 芩	<i>Scutellariae Radix</i>	3
桔 梗	<i>Platycodi Radix</i>	3
防 風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	2
川 芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	2
當 歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	2
赤芍藥	<i>Paeoniae Radix Rubra</i>	2
大黃(酒炒)	<i>Rhei Rhizoma</i>	2
薄 荷	<i>Menthae Herba</i>	2
連 翹	<i>Forsythiae Fructus</i>	2
芒 硝	<i>Natril Sulfas</i>	2
荊 芥	<i>Schizonepetae Herba</i>	2
白 芷	<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>	2
山梔子	<i>Gardeniae Fructus</i>	2
鷄血藤	<i>Spatholobi Caulis</i>	12
豨薟(酒蒸)	<i>Siegesbeckiae Herba</i>	12
釣鉤藤	<i>Uncariae ramulus et Uncus</i>	6
Total amount		93

Table 2. Composition of Basal Diet

성분	함유량
조단백질	22.1% 이상
조지방	3.5% 이상
조섬유	5.0% 이하
조회분	8.0% 이하
칼슘	0.6% 이상
인	0.4% 이상

### 3) 시약 및 기기

#### (1) 시 약

Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A; Sigma., USA), RPMI 1640 (Sigma., USA), Collagenase A (BM, USA), DNase type I (Sigma., USA), Penicillin (Sigma., USA), pyrogallol (Sigma., USA), Streptomycin

(Sigma., USA), Amphotericin B (Sigma., USA), Trypsin (invitrogen., USA), Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA; Sigma., USA), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT; Sigma., USA), Dimethyl sulfoxide (DMSO; Sowa chemical., Japan), 3.8% Sodium citrate (Sigma., USA), Ethylacetate (Junsei., Japan), Potassium Phosphate Monobasic (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; Yakuri., Japan), Bovine serum albumin (BSA; Sigma., USA) 등을 사용하였고, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

## (2) 기 기

본 연구에 사용된 기기는 Ice-maker (Vision, Korea), Serum separator (녹십자, Korea), Centrifuge (Beckman, USA), Rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland), Deep freezer (Sanyo, Japan), Freeze dryer (Eyela, Japan), Autoclave (Hirayama, Japan), Ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics, USA), ELISA reader (Molecular Dvice., USA), Roller Mixer (Gowon scientific technology, Korea), 한약 유출기 (DWP-1800T, 응진, Korea), Spectrophotometer (UV-2283.3, Shimadzu, Japan), Fluorescence activated cell sorter (FACS, Beckman, USA), Non invasive blood pressure system (CODA6, Kent, USA), 전자저울 (Cas, Korea), 생화학기기 (AU400, Olimpus, USA), 전해질 측정기 (NOVA5, Japan), 감마 카운터기 (WIZARD 1470, Finland) 등을 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 약물 추출

시료 추출 방법은 GTS 2침을 한약 유출기에 넣고, 정제수 (동원샘물) 1500 ml와 같이 혼합하여 3시간 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 GTS를 분리한 후, 다시 동결 건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 17 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고 (-80℃)에 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

## 2) *In vitro*

### (1) Cell viability 측정

세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 human fibroblast cells를 96 well plate에 2×10<sup>5</sup> cell 씩 분주한 후 배양하고, 24시간 후 GTS를 500, 250, 125, 62.5, 31.25 μg/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 μl의 DMSO를 첨가하여 37℃ CO<sub>2</sub> 배양기에서 30분 동안 반응 시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### (2) 항산화 활성 측정

① 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) 소거능 측정

150mM DPPH/EtOH 100 μl에 GTS를 1000, 500, 250, 125, 62.5 μg/ml 농도로 희석하여 50 μl씩 첨가한 후 37℃에서 30분간 반응시켰다. 이를 흡광도 517 nm에서 측정하여 아래의 방법으로 계산하였다.

$$\text{DPPH 소거능 (\%)} = \left( \frac{\text{대조군의 흡광도} - \text{GTS 투여군의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}} \right) \times 100$$

### ② Superoxide dismutase (SOD) 유사활성 측정

GTS 0.2 ml에 tris-HCl buffer(pH 8.5) 2.6 ml와 7.2 mM pyrogallol 0.2 ml를 가하여 25℃에서 10분 반응 후 1 N HCl 0.1 ml로 반응 정지시켰다. 반응액을 420 nm에서 흡광도를 측정하고 buffer를 첨가한 것을 대조군으로 하여 아래와 같이 저해율을 측정하였다.

$$\text{SOD 유사활성 (\%)} = 100 - \left\{ \left( \frac{\text{GTS 투여군의 흡광도}}{\text{buffer 첨가군의 흡광도}} \right) \times 100 \right\}$$

## 3) *In vivo*

### (1) 약물 투여

실험동물은 WKY군, SHR군 그리고 SHR-GTS군으로 각 군 6마리씩 실험을 실시하였다. SHR-GTS

군에는 성인 기준 하루 두 칩 분량 (283.3 mg/kg) 으로 4주 동안 매일 GTS를 투여하였고, WKY군과 SHR군은 동량의 증류수를 투여하였다.

(2) 체중 및 장기 무게 측정

① 체중 측정

몸무게는 실험 종료 하루 전에 전자저울을 이용하여 측정하였다.

② 심장 그리고 신장 무게 측정

심장, 신장은 ether로 마취 후 채혈한 다음에 적출하여 지방과 다른 조직들과 수분을 제거한 후 무게를 측정하여 몸무게에 대한 무게를 나타냈다.

(3) 혈압 및 심박 수 측정

혈압과 심박 수는 혈압측정기를 사용하여 측정하였다. 동물들의 안정을 위해 측정 전에 3회 이상 홀더에 적응을 시켰고, 혈압과 심박 수는 10회 이상 측정하여 평균을 결과로 사용하였다.

(4) 채혈 및 혈장 분리

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

(5) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학기기를 이용하여 AST, ALT, BUN, uric acid를 측정하였고, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>의 측정은 전해질 측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵의학적인 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

4) 통계 처리

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

III. 실험결과

1. 독성 검사

hFCs에 대한 세포독성을 관찰한 결과, SHR군의 세포생존율이 100 ± 0.9%인데 비하여, SHR-GTS군 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/ml의 농도에서는 각각 100.3 ± 2.8, 96.4 ± 1.9, 90.5 ± 3.4, 87.6 ± 2.8, 84.3 ± 2.7%로 나타났다(Fig. 1).

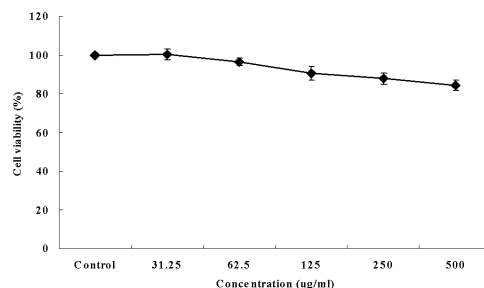


Fig. 1. Cytotoxicity of GTS on Human Fibroblast Cells (hFCs)

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

2) 간 독성 평가

간 기능 측정의 지표 성분인 AST는 WKY는 235.7 ± 6.7 I.U/L, SHR은 202.7 ± 7.6 I.U/L, SHR-GTS은 254.0 ± 46.5 I.U/L으로 나타났다. ALT 수치에서는, WKY는 41.0 ± 2.6 I.U/L, SHR은 43.7 ± 8.1 I.U/L, SHR-GTS은 46.5 ± 5.2 I.U/L으로 나타났다(Fig. 2).

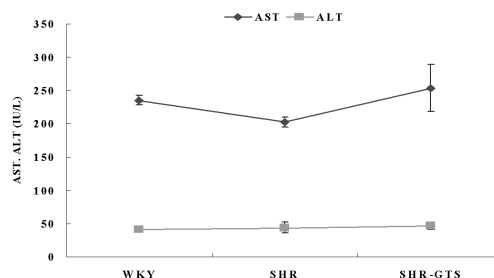


Fig. 2. Effect of GTS on the AST and ALT in rat.

WKY : Normal WKY rat group. SHR : normal SHR rat group. SHR-GTS : GTS (400 mg / 0.5 ml/day) treated group. Values represent the means ± SD of 6 rats.

2. In vitro

1) 항산화 활성에 미치는 영향

(1) DPPH 소거활성에 미치는 영향

DPPH의 소거 활성은 62.5, 125, 250, 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  농도에서 각각  $26.2 \pm 2.2$ ,  $40.5 \pm 5.2$ ,  $57.4 \pm 1.7$ ,  $61.6 \pm 2.2\%$ 의 소거 활성 효과를 나타냈다(Fig. 3).

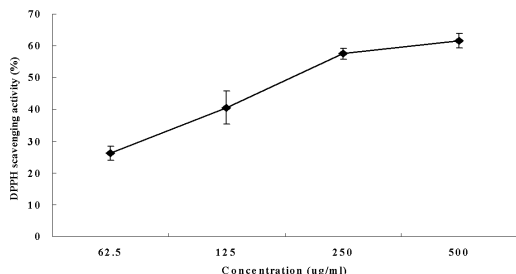


Fig. 3. Scavenging activity of GTS on DPPH free radical.

GTS were reacted with DPPH for 30 minutes at  $37^\circ\text{C}$ , and the absorbance at 517 nm due to DPPH radical was determined. The results are the mean  $\pm$  SD of three independent experiments.

(2) SOD 유사활성에 미치는 영향

SOD나 SOD 유사 물질에 의해서만 항산화 활성을 나타내는 pyrogallol을 이용하여 GTS의 항산화 활성을 측정된 결과 62.5, 125, 250, 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 각각  $14.5 \pm 6.0$ ,  $24.9 \pm 0.9$ ,  $32.9 \pm 0.9$ ,  $44.5 \pm 4.3\%$ 의 항산화 활성 효과를 나타냈다(Fig. 4).

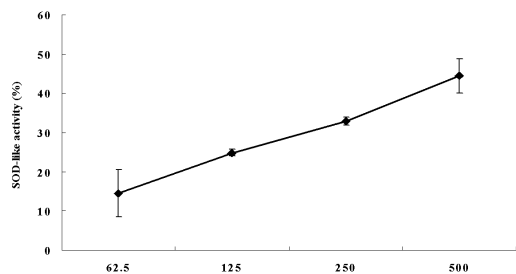


Fig. 4. SOD-like activity of GTS.

SOD-like activity of GTS at final concentration 62.5, 125, 250, 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The results are the mean  $\pm$  SD of three independent experiments.

3. 체중 및 장기 무게에 미치는 영향

1) 체중에 미치는 영향

몸무게에 미치는 영향을 측정한 결과, WKY군은  $270.3 \pm 3.3$  g, SHR군은  $258.7 \pm 3.8$  g로 나타났으며 SHR-GTS군은  $274.0 \pm 11.5$  g로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게(\* :  $P < 0.05$ ) 증가하였다(Fig. 5).

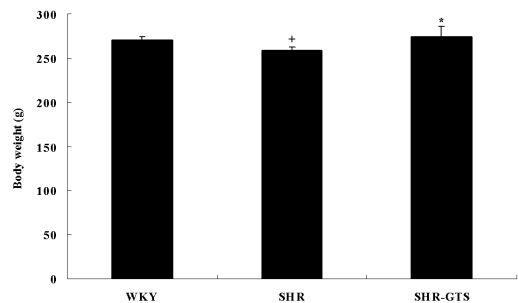


Fig. 5. Effect of GTS on the body weight in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks ( $283.3 \text{ mg}/\text{kg}/500 \mu\text{l}$  /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + :  $P < 0.05$  compared with WKY group. \* :  $P < 0.05$  compared with SHR group.

2) 심장 무게에 미치는 영향

심장 무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 몸무게에 대해 심장의 무게가 WKY군은  $3.79 \pm 0.26$  / B.W (mg/g), SHR군은  $4.20 \pm 0.33$  / B.W (mg/g)로 나타났다. SHR-GTS군은  $3.75 \pm 0.13$  / B.W (mg/g)로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게(+ :  $P < 0.05$ ) 감소하였다(Fig. 6).

3) 신장 무게에 미치는 영향

신장 무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 몸무게에 대해 신장의 무게가 WKY군은  $3.49 \pm 0.09$  / B.W (mg/g), SHR군은  $3.56 \pm 0.26$  / B.W (mg/g)로 나타났다. SHR-GTS군은  $3.73 \pm 0.04$  / B.W (mg/g)로 나타났다(Fig. 7).

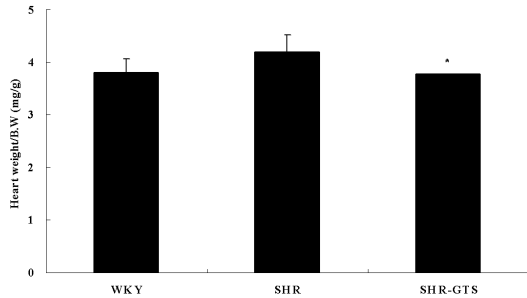


Fig. 6. Effect of GTS on the heart weight in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. \* : P <0.05 compared with SHR group.

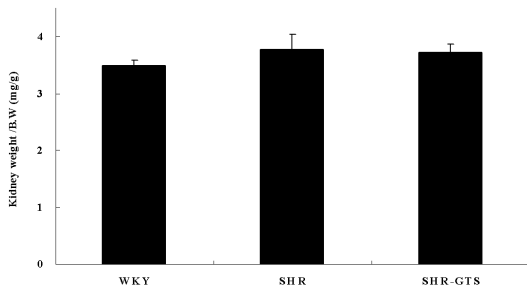


Fig. 7. Effect of GTS on the kidney weight in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats.

#### 4. 혈압에 미치는 영향

혈압에 미치는 영향을 측정한 결과, WKY군은  $132.9 \pm 4.7$  mmHg, SHR군은  $186.6 \pm 13.6$  mmHg 로 나타났으며 SHR-GTS군은  $162.8 \pm 6.9$  mmHg 로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\* : P <0.05) 감소하였다(Fig. 8).

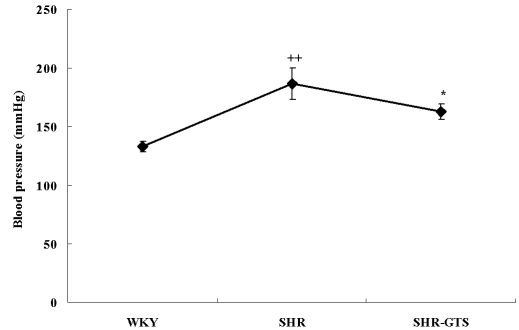


Fig. 8. Effect of GTS on the blood pressure in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. ++ : P <0.01 compared with WKY group. \* : P <0.05 compared with SHR group.

#### 5. 심박수에 미치는 영향

심박수에 미치는 영향을 측정한 결과, WKY군은  $323.7 \pm 7.8$  times/min, SHR군은  $552.0 \pm 43.2$  times/min 로 나타났으며 SHR-GTS군은  $451.4 \pm 37.7$  times/min로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\* : P <0.05) 감소하였다(Fig. 9).

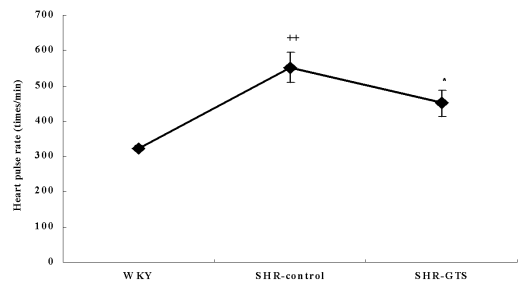


Fig. 9. Effect of GTS on the heart rate in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. ++ : P <0.01 compared with WKY group. \* : P <0.05 compared with SHR group.

### 6. Aldosterone 농도 변화에 미치는 영향

혈장 aldosterone에 미치는 영향을 측정된 결과, WKY군은  $178.2 \pm 13.9$  pg/ml, SHR군은  $660.5 \pm 84.9$  pg/ml로 나타났으며 SHR-GTS군은  $260.8 \pm 68.2$  pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\*\* :  $P < 0.01$ ) 감소하였다(Fig. 10).

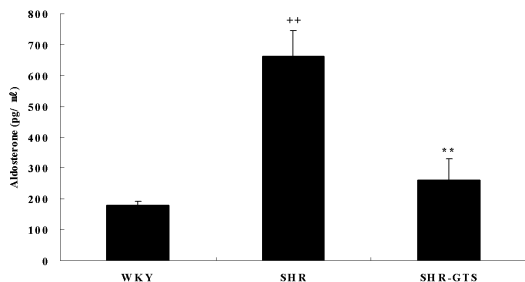


Fig. 10. Effect of GTS on the plasma aldosterone in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l/once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. ++ :  $P < 0.01$  compared with WKY group. \*\* :  $P < 0.01$  compared with SHR group.

### 7. Catecholamine 함량 변화에 미치는 영향

#### 1) Dopamine 농도에 미치는 영향

혈장 dopamine에 미치는 영향을 측정된 결과, WKY군은  $34.5 \pm 4.5$  pg/ml, SHR군은  $57.8 \pm 9.7$  pg/ml, SHR-GTS군은  $39.9 \pm 8.1$  pg/ml로 나타났다(Fig. 11).

#### 2) Norepinephrine 농도에 미치는 영향

혈장 norepinephrine에 미치는 영향을 측정된 결과, WKY군은  $28.2 \pm 2.6$  pg/ml, SHR군은  $48.7 \pm 1.5$  pg/ml로 나타났으며 SHR-GTS군은  $25.6 \pm 6.4$  pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\* :  $P < 0.05$ ) 감소하였다(Fig. 12).

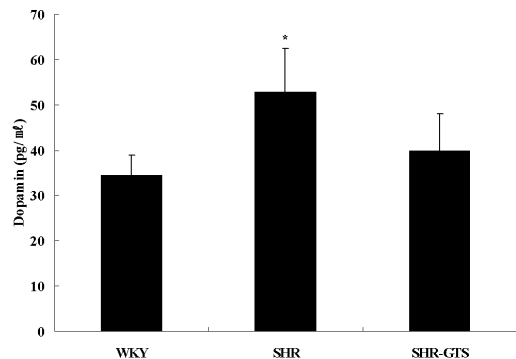


Fig. 11. Effect of GTS on the plasma dopamine in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l/once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + :  $P < 0.05$  compared with WKY group.

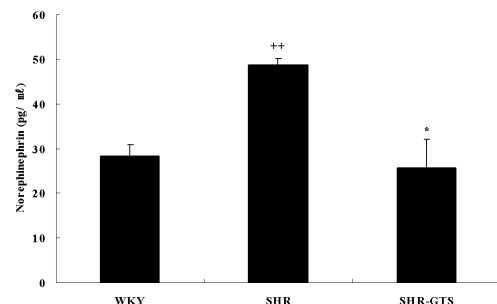


Fig. 12. Effect of GTS on the plasma norepinephrine in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l/once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. ++ :  $P < 0.01$  compared with WKY group. \* :  $P < 0.05$  compared with SHR group.

#### 3) Epinephrine 농도에 미치는 영향

혈장 epinephrine에 미치는 영향을 측정된 결과, WKY군은  $27.6 \pm 2.9$  pg/ml, SHR군은  $63.5 \pm 15.6$  pg/ml로 나타났으며 SHR-GTS군은  $22.3 \pm 12.8$

pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\* : P <0.05) 감소하였다(Fig. 13).

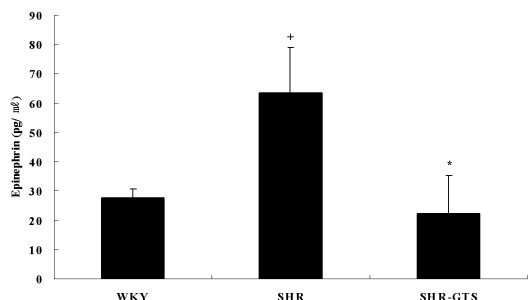


Fig. 13. Effect of GTS on the plasma epinephrine in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + : P <0.05 compared with WKY group.

### 8. 전해질 변화에 미치는 영향

#### 1) Sodium ( $\text{Na}^+$ ) 변화에 미치는 영향

혈장 sodium( $\text{Na}^+$ )의 농도에 미치는 영향을 측정한 결과, WKY군은  $143.3 \pm 1.5$  mEq/l, SHR군은  $144.3 \pm 1.5$  mEq/l로 나타났으며 SHR-GTS군은  $144.0 \pm 1.4$  mEq/l로 나타났다(Fig. 14).

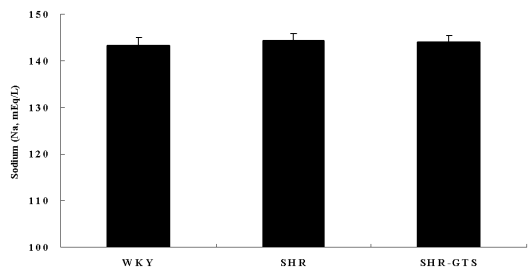


Fig. 14. Effect of GTS on the sodium ( $\text{Na}^+$ ) in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats.

#### 2) Potassium ( $\text{K}^+$ ) 변화에 미치는 영향

혈장 potassium( $\text{K}^+$ ) 농도를 측정한 결과, WKY군은  $4.4 \pm 0.3$  mEq/l, SHR군은  $5.2 \pm 0.3$  mEq/l로 나타났으며 SHR-GTS군은  $4.6 \pm 0.4$  mEq/l로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\* : P <0.05) 감소하였다(Fig. 15).

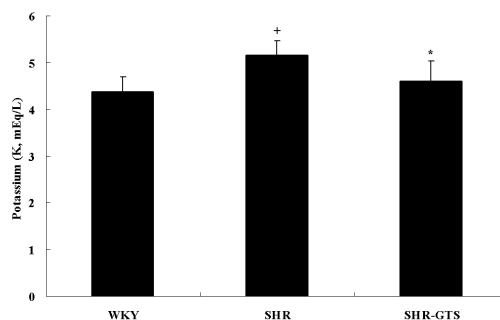


Fig. 15. Effect of GTS on the potassium ( $\text{K}^+$ ) in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + : P <0.05 compared with WKY group. \* : P <0.05 compared with SHR group.

#### 3) Chloride ( $\text{Cl}^-$ ) 변화에 미치는 영향

혈장 Chloride( $\text{Cl}^-$ ) 농도를 측정한 결과, WKY군은  $100.5 \pm 0.7$  mEq/l, SHR군은  $103.3 \pm 0.6$  mEq/l, SHR-GTS군은  $103.0 \pm 0.0$  mEq/l로 나타났다(Fig. 16).

#### 4) Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 변화에 미치는 영향

혈장 Calcium( $\text{Ca}^{2+}$ ) 농도를 측정한 결과, WKY군은  $0.67 \pm 0.02$  mEq/l, SHR군은  $0.92 \pm 0.09$  mEq/l, SHR-GTS군은  $0.87 \pm 0.06$  mEq/l로 나타났다(Fig. 17).



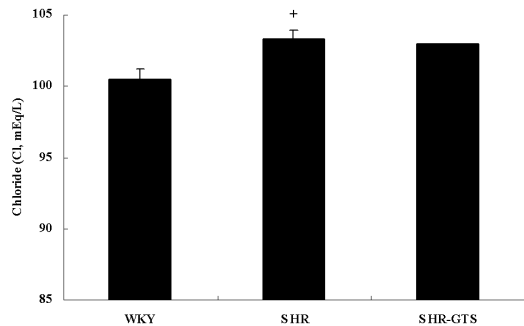


Fig. 16. Effect of GTS on the chloride (Cl<sup>-</sup>) in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + : P <0.05 compared with WKY group.

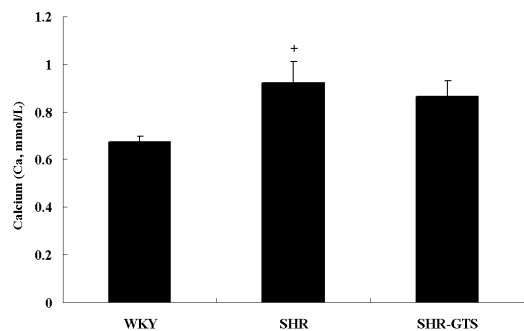


Fig. 17. Effect of GTS on the Calcium (Ca<sup>2+</sup>) in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + : P <0.05 compared with WKY group. \* : P <0.05 compared with SHR group.

### 9. Uric acid 변화에 미치는 영향

혈장 uric acid의 농도를 측정한 결과, WKY군은 1.7  $\pm$  0.5 mg/dl SHR군은 3.1  $\pm$  0.4 mg/dl로, SHR-GTS군은 2.1  $\pm$  0.6 mg/dl로 나타났다(Fig. 18).

### 10. BUN 변화에 미치는 영향

혈장 BUN 농도를 측정한 결과, WKY군은 20.9  $\pm$  1.0 mg/dl, SHR군은 24.5  $\pm$  0.3 mg/dl로 나타났다

으며 SHR-GTS군은 22.0  $\pm$  0.0 mg/dl로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있게 (\*\* : P <0.01) 감소하였다(Fig. 19).

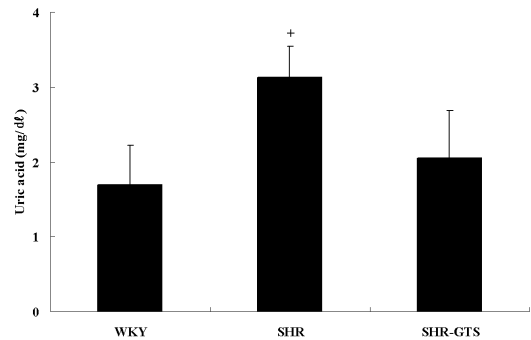


Fig. 18. Effect of GTS on the uric acid in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. + : P <0.05 compared with WKY group.

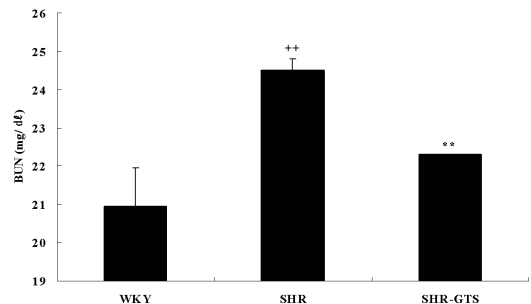


Fig. 19. Effect of GTS on the BUN in SHR.

WKY : Wister kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-GTS : GTS extract orally administered for 4 weeks (283.3 mg/kg/ 500  $\mu$ l /once a day). Values represent the means  $\pm$  SD of 4-6 rats. ++ : P <0.01 compared with WKY group. \*\* : P <0.01 compared with SHR group.

## IV. 고찰

Committee)가 제시한 7차 보고서<sup>1</sup>에 따르면 정상 혈압은 각각 120/80mmHg 미만이고, 1단계 고혈압은 수축기압이 140-159mmHg 또는 이완기압이 90-99mmHg, 2단계는 수축기압이 160mmHg 이상 또는 이완기 압 100mmHg 이상이다. 그리고 정상 혈압과 1단계 고혈압 사이 수축기압 120-139mmHg 또는 80-89mmHg를 고혈압 전단계로 분류한다.

고혈압의 원인은 크게 본태성 고혈압과 속발성 고혈압으로 나눌 수 있다. 본태성 고혈압은 단일 질병이라기보다는 증후군으로 분류되기도 하는데 그 원인으로서는 유전적 인자에 환경적 인자가 더해져서 일으키는 것으로 생각되어진다. 유전적 인자로는  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  교환체 활성화, 인슐린 저항성, renin-angiotensin계 유전자,  $\beta$ -수용체 유전자,  $\alpha$ -adduction 유전자 등의 이상이 있다. 환경적 인자로는 식염 섭취량, 비만도, 스트레스, 알코올 섭취량 등이 있으며, 환경적 요인 단독으로는 고혈압이 발병하지 않지만 유전적 요인이 더해져서 고혈압이 쉽게 발병하는 것으로 알려져 있다<sup>5,21,22</sup>.

속발성 고혈압은 원인을 알 수 있는 고혈압으로 부신에 생긴 증양의 영향으로 aldosterone이 과도하게 분비되어 고혈압이 일어나는 원발성 aldosterone 증, 부신에 생긴 선종에 의해 신경전달물질인 catecholamine계 호르몬 분비 이상으로 생기는 갈색 세포종, 당뇨병이나 신염 등의 영향에 의한 신부전이나 신혈관성 고혈압이 있다<sup>5,23</sup>.

혈압 조절은 신경성 조절기전과 체액성 조절기전이 서로 연관되어 이루어진다. 신경성 조절은 혈관을 축소 또는 확장시켜 혈관의 저항을 변화시키고, 심장 박출량에도 영향을 미쳐 혈압을 조절한다<sup>24</sup>. 체액성 조절은 신장 또는 부신피질에서 분비되는 호르몬에 의하여 혈압이 조절된다. 신장의 혈류량이 감소되면 신장의 세뇨관에서 renin이 분비되고 renin은 혈장내의 angiotensinogen과 결합하여 angiotensin converting enzyme(ACE)에 의하여 angiotensin II로 전환된다. angiotensin II는 혈관수축 작용이 있어 혈압을 상승시키며 부신피질에도 작용하여 aldosterone

의 분비를 촉진한다. aldosterone은 신장의 원위세뇨관에서  $\text{Na}^+$ 의 재흡수와  $\text{K}^+$ 의 분비를 촉진한다. 그 결과  $\text{Na}^+$ 의 축적으로 삼투압이 높아져서 소변의 양은 감소하고 혈액량은 증가하여 혈압을 상승시킨다<sup>25,26</sup>.

현재 고혈압 치료에 사용되어지는 약제들은 크게 이뇨제, 교감신경억제제, 아드레날린성  $\alpha$ -수용체 차단제, 아드레날린성  $\beta$ -수용체 차단제,  $\text{Ca}^{2+}$ 길항제, 혈관확장제, Renin-angiotensin-aldosterone(RAAS)계 억제약물 등이 있으며 혈압을 높이는 제반요인들을 개선하는 규칙적인 운동, 금연, 저염식, 식이요법에 의한 체중감소, 과다한 음주의 제한, 명상 등을 이용한 이완요법이 강조되고 있다<sup>2</sup>.

한의학에서는 고혈압이란 명칭은 없으나 이에 준하는 증후, 증상에 근거하여 변증적인 방법으로 원인을 분석하여 치료해 왔다. 해당하는 증상으로는 中風, 頭痛, 眩暈, 項強, 肝風 등과 유사하며, 주로 肝, 心, 腎系 병증과 관련이 있다. 病因으로는 風, 火, 痰, 虛로 나눌 수 있으며, 平肝熄風, 清火化痰, 滋養肝腎, 養心하는 治法을 사용한다<sup>2-5</sup>.

防風通聖散은 劉素素의 <宣明方論><sup>8</sup>에 최초로 수록된 方劑로서 風熱의 壅盛으로 表裏가 함께 實하고 憎寒壯熱하고, 頭目昏眩, 目赤睛痛, 口苦口乾, 咽喉不利, 胸膈痞悶, 咳嘔喘滿, 涕唾粘稠, 小便赤澀, 大便秘結 등의 증상을 치료한다. 方 중 疏風解表시키는 防風, 荊芥, 薄荷 등을 사용하여 風邪를 땀으로 除去하고, 瀉下의 효능이 있는 大黃, 芒硝는 熱邪를 通便함으로써 泄下하며, 清熱시키는 石膏, 黃芩, 連翹, 桔梗 등은 肺胃의 熱을 宣泄한다. 清熱利濕시키는 山梔子, 滑石은 熱邪를 小便으로 排除하여 裏熱을 清解하며, 養血活血시키는 當歸, 芍藥, 川芎과 和中緩急시키는 甘草가 배합되어 있어 正氣를 維持保護할 수 있으므로 “發汗하여도 表를 상하지 않고, 清下하여도 裏를 상하지 않는다”라고 하여 表裏를 雙解하는 方劑가 된다<sup>27</sup>.

본 실험에서 사용한 加味通聖散은 防風通聖散에 葛根<sup>9,10</sup>, 玄蔘<sup>9,11</sup>, 麥門冬<sup>9,12</sup>, 大黃<sup>9,13</sup>, 白芷<sup>9,14</sup>, 鷄血

藤<sup>9,15</sup>, 豨薟<sup>9,16</sup>을 加味한 처방으로 疏風解表 작용이 있는 葛根, 白芷, 清熱涼血 작용이 있는 玄蔘, 補陰 작용이 있는 麥門冬, 活血·舒筋通絡 작용이 있는 鷄血藤, 祛風濕·通經絡·清熱解毒 작용이 있는 稀薶, 清熱平肝·熄風止癢 작용이 있는 鈞鉤藤을 加味하여 平肝熄風, 潛陽, 清熱, 活血, 補陰작용을 강화시킨 處方이다.

防風通聖散은 임상에서 다용되는 처방으로 최근 실험 연구로는 김<sup>28</sup>의 뇌혈류역학, 안<sup>29</sup>의 지질대사에 대한 연구, 황<sup>30</sup>의 비만에 관한 연구 등이 있으며 임상 연구로는 강<sup>31</sup>의 중풍 급성기 환자, 류<sup>32</sup>의 비만 환자에 본 처방을 투여하여 유효한 결과를 얻은 보고가 있다.

고혈압에 대한 최근 연구로는 송<sup>5</sup>의 天麻鉤藤飲 加味方, 이<sup>6</sup>의 加味順氣活血湯, 유<sup>7</sup>의 加味豨薟湯 등 임상에서 다용되는 고혈압 처방에 대한 기전 연구와 이를 바탕으로 새로운 치료 처방을 개발하려는 노력이 이루어지고 있다. 최근 본 시료와 유사한 김<sup>17</sup>의 보고가 있으나 아직 防風通聖散의 고혈압 및 加味 약물에 관련한 연구가 많지 않다.

이에 저자는 加味通聖散을 경구 투여하여 자발성 고혈압 흰쥐에 세포독성 및 간에 대한 독성 검사를 통한 안정성을 검증한 뒤 항산화 작용, 체중과 혈압 및 심박수의 변화, 혈중 aldosterone과 catecholamine 함량 및 전해질 함량의 변화, 신장 기능의 변화를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

본 실험에서는 먼저 약제의 안정성에 대한 검증에 있어서 세포 독성 검사와 간에 미치는 영향에 대하여 알아보기 위하여 hFCs에 대한 세포독성과 AST, ALT의 수치를 측정하였다. 그 결과 SHR군에 비하여 실험실에서 GTS투여 농도에 따라 세포 생존율이 다소 감소하는 경향을 보였고, AST, ALT는 SHR-GTS군에서 다소 증가 하였으나 유의성은 없었다.

호흡과정에서 흡입한 산소 중 일부(약2~3%)는 활성산소로 전환되어 세포를 손상시키는 것으로

알려져 있다<sup>33</sup>. 활성산소는 직접적으로 혈관을 손상시키거나, 혈액 중에 유리 중인 LDL-콜레스테롤 등을 공격하여 산화시킨다. 산화 LDL-콜레스테롤은 혈관에 침착하거나 혈소판을 응집시켜 혈전을 일으키는 등 고혈압의 직, 간접적인 원인을 제공한다<sup>34</sup>.

DPPH는 그 자체가 매우 안정된 free radical로서 517 nm에서 특징적인 광 흡수성을 나타내는 보라색 화합물이다. 이 radical은 알코올 등의 유기용매에서 매우 안정하며, 특히 여러 가지 항산화 기작 중에 proton-radical scavenger에 의하여 탈색되기 때문에 항산화 활성을 육안으로도 쉽게 관찰할 수 있는 장점이 있다<sup>35</sup>.

SOD는 활성산소를 제거시키는 효소로 몸 안에 필요 이상의 활성산소가 생겼을 때 이것을 제거하는 작용을 함으로써, 활성산소의 산화반응으로 말미암아 발생하는 질병을 예방하거나 치료하는 역할을 한다<sup>36</sup>.

GTS의 항산화 활성에 미치는 영향에 대해 알아보고자 DPPH 소거능과 SOD유사 물질의 항산화 활성을 측정한 결과, GTS에 의한 DPPH의 소거활성과 SOD유사 물질의 항산화 활성 효과가 SHR군에 비해서 농도 의존적으로 증가하였다. 이러한 결과를 통하여 GTS가 활성산소의 생성을 억제하고 항산화 작용이 있을 것으로 생각된다.

GTS가 자발성 고혈압 흰쥐의 체중 및 심장, 신장의 무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 체중은 SHR-GTS군에서 SHR군에 비해 유의성 있게 증가하여 WKY군에 가까운 몸무게를 유지하였음을 알 수 있었다. 심장의 무게는 SHR-GTS군에서 SHR군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 신장의 무게는 유의성은 없었다.

혈압 및 심박수를 측정하였는데 혈압과 심박수 모두 SHR-GTS군에서 SHR군에 비하여 유의성 있게 감소하였다.

이처럼 SHR-GTS군이 체중을 정상군인 WKY군에 가까운 몸무게를 유지하면서 대조군인 SHR

군에 비하여 심장의 무게는 감소시키고, 혈압과 심박수를 유의성 있게 감소시킨 것으로 보아 GTS가 혈압조절 기전에 영향을 미칠 것으로 기대된다.

Renin-angiotensin-aldosterone(RAAS)계에 의한 혈압상승<sup>37</sup>에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장내 aldosterone 수치를 비교 분석한 결과, SHR-GTS군에서 SHR군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 이는 GTS가 RAAS계의 aldosterone 분비 억제를 통해 혈압강화를 한다는 것으로 기대된다.

뇌와 부신수질에서 분비되는 dopamine, epinephrine, norepinephrine과 같은 catecholamine은 주로 심혈관계에 작용하여 혈관수축을 촉진하고, 대사속도를 증진시키며, 체액량과 전해질의 조절 및 내장기에 대해 직접적인 영향을 미치고, renin의 분비에 간접적으로 관여하기도 한다<sup>18</sup>.

순환기계에 작용하는 부신수질 hormone의 분비 및 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장내 catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량을 측정하였다. 혈장 분석 결과, SHR-GTS군에서 norepinephrine 및 epinephrine의 함량이 대조군인 SHR군에 비해 모두 유의성 있게 감소된 것으로 미루어 보아 GTS가 교감신경계 중 norepinephrine, epinephrine에 작용하여 심박동수 및 심박출량, 혈관수축을 감소시켜 혈압강화 효과를 나타내는 것으로 생각된다.

생체 내  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ 는 세포내외의 삼투압을 유지하고 세포내의 수분량을 조절하여 항상성을 갖게 한다. 혈장 삼투압을 결정하는 가장 큰 인자는  $\text{Na}^+$ 의 농도인데, 과도한 염분의 섭취는 삼투압 증가에 의한 체액량 증가로 혈압을 높일 수 있다<sup>38,39</sup>.  $\text{Na}^+$  balance는 세포막에 존재하는  $\text{Na}^+$ -pump에 의해 조절되는데, 식염의 과다나 신장 기능장애에 의해 체내에  $\text{Na}^+$ 량이 증가하면,  $\text{Na}^+$ -pump 억제 인자의 분비를 촉진하게 되며, 이로 인해 평활근세포의  $\text{Na}^+$ -pump에 장애가 일어나게 되고, 탈분극에 의해 전위의존성  $\text{Ca}^{2+}$  채널의 활성화와 세포내  $\text{Na}^+$  농도가 증가하게 된다. 이로 인해  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

교환체를 통해  $\text{Ca}^{2+}$ 의 평활근 세포로의 유입이 유도되어 세포내  $\text{Ca}^{2+}$  농도가 증가하게 되며 세포내  $\text{Ca}^{2+}$  침착 등에 의해 혈관긴장을 항진시켜 혈압이 상승 되게 되어 고혈압이 유발된다<sup>40,41</sup>.

$\text{K}^+$  섭취는  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump의 활성화를 도와서 혈관확장을 유도하여 혈압을 낮추거나, renin의 기능을 저하시켜 angiotensin II의 활성을 억제시킨다고 보고 있다<sup>42</sup>.

본 실험에서는  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  중  $\text{K}^+$ 만 SHR-GTS군에서 SHR군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 이를 통해 加味通聖散이 고혈압 기전과 관련된  $\text{K}^+$ 의 조절 능력이 있는 것으로 보이며 이와 관련된 기전은 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

신장은 체액을 조절하고 전해질의 균형을 유지하는 장기로써 신장 기능의 이상이 고혈압의 직접적인 원인이 되기도 한다. Uric acid는 전적으로 근위세뇨관에서 재흡수와 분비가 이루어지는데<sup>38</sup> 고요산혈증은 임상 연구와 동물 실험에서 고혈압의 원인 인자이자 신질환의 악화 인자로 보고되고 있다. Blood Urea Nitrogen(BUN)은 혈중에 존재하는 urea 내의 질소를 표현하는 것으로 신장질환과 관계가 깊은 질소대사물이다<sup>43</sup>.

본 실험에서 GTS가 신장 기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 uric acid, BUN을 측정한 결과, SHR-GTS군에서 BUN의 함량이 SHR군에 비해 유의성 있게 감소된 것으로 보아 GTS가 신장 기능의 장애를 개선하여 고혈압의 치료에 유의한 효과가 있을 것으로 사료된다.

이상의 실험 결과 GTS는 혈압과 심박동수를 유의성 있게 감소시켰다. GTS는 aldosterone 감소를 통한 체액성 조절 및 norepinephrine과 epinephrine 감소를 통한 신경성 조절에 작용함으로써 혈압강화 효과를 나타내는 것으로 사료된다. 전해질 중  $\text{K}^+$ 이 유의성 있게 감소된 것으로 보아 GTS가  $\text{K}^+$ 과 관련된 혈압 조절 기전에 영향을 미칠 것으로 사료된다. 또한 BUN이 감소된 것으로 보아 신장 기

능의 장애를 개선하여 고혈압의 치료에 효과가 있을 것으로 보인다. DPPH 소거 활성 및 SOD 유사 활성을 증가시켜 항산화 작용을 통해 고혈압의 직, 간접적인 원인에 대한 방어 작용이 있음을 시사하였다. 따라서 GTS는 고혈압의 예방과 치료에 활용 가치가 높을 것으로 생각되며 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

## V. 결 론

加味通聖散이 고혈압에 미치는 영향을 알아보고자 자발성 고혈압 흰쥐에 加味通聖散추출물을 경구 투여하여 항산화 작용, 체중과 혈압 및 심박수의 변화, 혈청내 aldosterone과 catecholamine, 전해질 및 신장 기능의 변화를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味通聖散은 DPPH 소거 활성 및 SOD 유사활성을 농도 의존적으로 증가시켰다.
2. 加味通聖散은 심장의 무게를 유의성 있게 감소시켰다.
3. 加味通聖散은 혈압과 심박동수를 유의성 있게 감소시켰다.
4. 加味通聖散은 부신피질 hormone 중 aldosterone의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
5. 加味通聖散은 catecholamine 중 norepinephrine과 epinephrine 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
6. 加味通聖散은  $K^+$ 을 유의성 있게 감소시켰다.
7. 加味通聖散은 혈중 BUN의 농도를 유의성 있게 감소시켰다.

## 참고문헌

1. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report

- of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. hypertension. 2003;42(6):1206-52.
2. 전국한외과대학 심계내과학교실. 심계내과학. 서울: 군자출판사; 2006, p. 154-9.
3. 김지웅, 김영균, 권정남, 박지은. 고혈압 원인에 대한 문헌적 고찰. 대한한방내과학회지. 2000; 21(5):739-45.
4. 한덕희, 오영선, 설인찬, 김윤식. 肝陽上亢方이 高血壓에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2006; 20(3):663-9.
5. 송병용, 홍석, 김동희, 전상윤. 加味天麻鉤藤飲이 고혈압 병태모델에 미치는 영향. 대한동의생리학회. 2007;21(2):504-10.
6. 이영현, 전상윤, 홍석, 조국령, 김남욱, 정종안, 강성인. 加味順氣活血湯이 DOCA-salt로 유발된 高血壓 흰 쥐에 미치는 작용기전. 대한동의생리학회. 2008;22(1):162-70.
7. 유종삼, 김동희, 박종오, 남궁욱, 홍석. 加味豨薟湯이 高血壓 및 腦損傷에 미치는 효과. 대한한외과학회지. 2003;24(3):72-83.
8. 劉完素, 宣明方論 卷十一, 文淵閣書庫全書, 中醫學大系. 서울: 麗江出版社; 1988, p. 768.
9. 전국한외과대학 본초학 공동교재편찬위원회. 본초학. 서울: 永林社; 2004, p. 163-5, 185-7, 235-6, 285-7, 324-5, 485, 647-8.
10. 금호철, 박주영, 안덕균. 發散風熱藥의 항고혈압 작용에 관한 연구. 대한본초학회지. 1999;14(1): 141-7.
11. 박규하, 함인혜, 최호영. 玄參의 유전자 분석 및 자발성 고혈압흰쥐의 혈압에 미치는 영향. 대한본초학회. 2008;23(2):213-23.
12. 신대철, 김영균, 한종현, 문구, 김재섭. 生脈散이 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향. 대한한방내과학회. 1997;18(2):167-76.
13. 명성하, 김연섭. 大黃의 항산화와 신경세포손상 보호효능에 대한 연구. 대한동의생리학회. 2005;

- 19(3):647-55.
14. 이양숙, 장상민, 김남우. 白芷의 항산화성 및 생리기능. 한국식품영양과학회. 2007;36(1):20-6.
  15. 이은희, 노미애, 차배천. 鷄血藤의 항산화 활성. 한국생약학회. 2005;36(1):50-5.
  16. 김호철, 안덕균, 이상인. 生豨薟과 主蒸豨薟 추출물이 자발성 고혈압 흰쥐의 항고혈압작용에 미치는 영향. 대한본초학회지. 1998;13(1):53-8.
  17. 김종원, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 高cholesterol 식이 자발성 고혈압 白鼠에서의 加味防風通聖散이 고혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(3):617-28.
  18. E. Braunwald 외. 대한내과학회 해리슨내과 편집위원회 편. HARRISON'S 내과학 제 1권. 서울: 도서출판 MIP; 2003, p. 215, 443-7, 1456
  19. 통계청 인구동향과. 정책해설자료. 2008 사망원인 통계 결과. 통계청. 2008.
  20. 오병희. 고혈압 치료의 최근 동향. 녹십자의보. 2005;33(6):370.
  21. Bartel, s., Hoch, B., Vetter, D., Krause, E.G. Expression of human angiotensinogen-renin in rat: effects on transcription and heart function. Hypertension. 2002;39:219-23.
  22. Tsuda, K., Tsuda, S., Nishio, L., Masuyama, Y. Role of dihydropyridine-sensitive calcium channels in the regulation of noreineprhrine release in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. Suppl 1. 2001:S27-31.
  23. Mirkovic, S., Seymour, A.M., Fenning, A., Strachan, A., Margolin, S.B., Taylor, S.M., Brown, L. Attenuation of cardiac fibrosis by prifenidone and amiloride in DOCA-salt hypertensive rats. Br J Pharmacol. 2002;135(4):961-8.
  24. 김종규. 생리학. 서울: 중문각; 1998, p. 46. 300-1.
  25. Stuart Ira Fox. 생리학. 서울: 라이프 사이언스; 2004, p. 305, 405.
  26. 성호경, 김기환. 생리학. 서울: 의학문화사; 1996, p. 374-6.
  27. 한의과대학 방제학 교수 共編著. 方劑學. 서울: 永林社; 2003, p. 263-5.
  28. 김경선, 전홍렬, 전상윤, 홍석, 강화정, 김종석. 防風通聖散이 白鼠의 腦血流力學에 미치는 기전 연구. 대한한방내과학회지. 2002;23(1):91-8.
  29. 안정미, 김서수, 신현대. 防風通聖散이 肥滿誘導白鼠의 체중 및 지질대사에 미치는 영향. 경희의학. 1993;9(1):69-82.
  30. 황상준, 송태원, 오민석. 防風通聖散이 高脂肪飼料 食餌로 誘發된 肥滿생쥐에서 肥滿遺傳子 및 關聯因子에 미치는 影響. 대한한의학회지. 2006;27(1):11-22.
  31. 강화정. 중풍 초기 환자에 대한 防風通聖散의 임상적 연구. 혜화의학. 1995;4(1):76-94.
  32. 류은경, 최은미. 비만환자에 대한 防風通聖散의 치료효과. 대한한방비만학회지. 2000;1(1):57-62.
  33. Lee, S.O., Kim, M.J., Kim, D.K. and Choi, H.J. Antioxidative activities of temperature-stepwise water extracts from Inonotus obliquus. Korean J. Soc. Food Sci. Nutr. 2005;34:139-47.
  34. Dhawan, V., Jain, S. Effect of garlic supplementation on oxidized low density lipoproteins and lipid peroxidation in patients of essential hypertension. Mol Cell Biochem. 2004;266(1-2):109-15.
  35. Blois, M.S. Antioxidant determination by the use of stable free radical. Nature. 1958;181:1199-200.
  36. 이윤미, 이소은, 이재문, 김태영, 최승욱. 운동강도에 따른 MDA와 SOD의 변화. 운동영양학회지. 2008;12(2):83-8.
  37. Williams GH. Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. New Engl. J. Med. 1988;319:1517-25.
  38. 이귀녕, 이종순. 임상병리파일. 서울: 의학문화사; 1996, p. 82-8, 300-5, 312-9, 425-49.
  39. 윤진숙, 박정아. 고혈압인에서 renin 활성도, 호르몬 수준 그리고 나트륨과 칼슘 섭취습관과의

- 관련성. 대한지역사회영양학회. 1998;2:97.
40. Blaustein, M.P. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol.* 1977;232(5): C165-73.
41. Juhaszova, M., Blaustein, M.P. Distinct distribution of different Na<sup>+</sup> pump alpha subunit isoforms in plasmlemma. Physiological implications. *Ann N. Y Acad Sci.* 1997;834:524-36.
42. 大韓病理學會. 病理學. 서울: 고문사; 1995, p. 112-22.
43. 진호준, 나기영, 정해일, 김연수, 김성권, 채동환. 혈중 요산 농도가 IgA 신병증의 진행에 미치는 연구. *대한신장학회지.* 2007;26:174-81.