

加味玉女煎이 高血壓白鼠의 血壓 有關因子 變化에 미치는 影響

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

The Effect of *Gamioknyeo-jeon* on Spontaneously Hypertensive Rats

Chang-hwan Jo, Jung-jo An, Hyun-kyung Jo, Ho-rhyong Yoo, In-chan Seol, Yoon-sik Kim
Dept. of Internal Medicine College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

ABSTRACT

Objective : This study was done to investigate the effect of *Gamioknyeo-jeon* (GOJ) on spontaneously hypertensive rats.

Methods : Spontaneously hypertensive rats were sensitized and challenged with GOJ for 4 weeks. the experimental group was treated with 56.7mg/kg/day of GOJ orally while the control group was treated with 56.7mg/kg/day of normal saline instead.

Results :

1. GOJ significantly showed safety against cytotoxicity and toxicity in the liver.
2. GOJ significantly decreased the heart rate and the blood pressure in Spontaneously hypertensive rats.
3. GOJ significantly decreased the levels of aldosterone in Spontaneously hypertensive rats.
4. GOJ significantly decreased the levels of dopamine and norepinephrine in Spontaneously hypertensive rats.
5. GOJ significantly decreased the levels of potassium and chloride in Spontaneously hypertensive rats.
6. GOJ significantly decreased the levels of uric acid, BUN and creatinine in Spontaneously hypertensive rats.

Conclusion : These results suggest that GOJ might be useful in treatment of hypertension.

Key words : *Gamioknyeo-jeon* (GOJ), Hypertension

1. 서론

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생 빈도가 가장 높은 질환으로 최근에는 그 발생빈도가 증가하고 있는 추세이다¹. 우리나라 2007년 국민건강영양조사에 따르면 만 30세 이상 성인의 고혈압 유병률은 24.9%이며, 남녀 모두 연령이 높을수록 증가하는 경향을 보였다². 고혈압은 비교적 증상이 없

는 편이지만 만약 치료하지 않고 놔두게 되면, 심근경색, 뇌졸중, 심부전, 말초혈관 질환 등 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 관리와 치료가 필요하다^{1,3}.

JNC-VII 분류에 따르면 정상혈압의 범위를 수축기 혈압 120mmHg, 이완기 혈압 80mmHg 이하로 정하였고, 수축기 혈압 140이상, 이완기 혈압 90 이상부터 고혈압으로 정하였다⁴.

고혈압의 원인으로 유전, 연령, 비만, 영양, 운동, 스트레스 등이 관련요인으로 알려져 있으며, 고혈압에 대한 치료는 생활 습관의 변화와 약물 치료를 통해 이루어지고 있으며 고혈압 백신 및 유

· 교신저자: 김윤식 대전광역시 서구 둔산2동 1136번지
대전대학교 둔산한방병원 중풍신경센터
TEL: 042-470-9409 FAX: 042-470-9007
E-mail: yoonsik@dju.ac.kr

전자 치료 등 새로운 치료법이 개발 중에 있다³.

한의학에서 고혈압은 眩暈, 肝陽上亢, 頭痛, 項強 등의 범주에 속하며 그 원인으로는 肝陽上亢, 氣血兩虛, 腎精不足, 濕痰中阻 등을 들 수 있다¹.

한의학에서도 이러한 여러 학설을 바탕으로 고혈압치료를 대해 다방면으로 노력하고 있다. 근래 고혈압 처방에 대한 실험적 연구로는 조⁵의 導痰湯, 유⁶의 加味鷄血藤湯, 신⁷의 加味導赤散, 김⁸의 加味防風通聖散, 백⁹의 加味滋陰降火湯, 조¹⁰의 加味四物湯, 김¹¹의 加味天麻鉤藤飲, 박¹²의 清熱導痰湯, 백¹³의 加味清熱導痰湯 등이 있었다.

玉女煎은 明代 張의 景岳全書에 최초로 수록된 처방으로 水虛火盛하여 六脈浮洪滑大하거나 少陰不足, 陽明有餘한 증상을 치료하는 처방이다¹⁴. 加味玉女煎은 玉女煎 本方에 生地黃, 白芍藥, 石決明, 牡蠣, 磁石을 가한 처방으로 腎精不足하고 肝陽上亢하는 고혈압에 유효하리라 사료되어 加味玉女煎을 시료로 선정하였다.

이에 저자는 加味玉女煎이 고혈압 유관인자에 미치는 영향을 밝히고자 정상군(WKY), 대조군(SHR), 加味玉女煎 투여군(SHR-GOJ)으로 나누어, 세포독성 및 간독성(ALT, AST), 몸무게 및 장기무게에 미치는 영향, 혈압 및 심박수에 미치는 영향, 혈장 내 aldosterone 농도 변화에 미치는 영향, dopamine, norepinephrine, epinephrine 의 농도에 미치는 영향 및 전해질(Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺) 변화에 미치는 영향, 신기능에 미치는 영향(uric acid, BUN, creatinine) 등을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험방법

1. 재 료

1) 약 제

본 실험에 사용한 加味玉女煎 (*Gamioknyeo-jeon*: GOJ)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였다. 약물 구성은 다

음과 같다(Table. 1).

Table 1. The Composition of *Gamioknyeo-jeon*(GOJ)

herbal name	scientific name	dosage (g)
石 膏	<i>Gypsum Fibrosum</i>	32
生地黄	<i>Rehmanniae Radix</i>	16
熟地黄	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>	16
知 母	<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	12
牛 膝	<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>	12
石決明	<i>Haliotidis Concha</i>	20
麥門冬	<i>Liriopsis Tuber</i>	16
磁 石	<i>Hematitum</i>	16
白芍藥	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	16
牡 蠣	<i>Ostreae Testa</i>	16
Total		156

2) 동물 및 사료 조성

본 실험에 사용된 백서는 7주령, 체중 200-220g의 雄性 Wister kyoto rats (WKY)와 spontaneously hypertensive rats (SHR)을 실험 당일까지 고형사료 (슈퍼피드, 강원도, Korea)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하였다. 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.

3) 시약 및 기기

(1) 시 약

본 연구에 사용된 시약은 Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A; Sigma Co., USA), RPMI 1640 (Sigma Co., USA), Collagenase A (BM, USA), DNase type I (Sigma Co., USA), Penicillin (Sigma Co., USA), pyrogallol (Sigma Co., USA), Streptomycin (Sigma Co., USA), Amphotericin B (Sigma Co., 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 Co., USA), Ethylacrtate (Junsei., Japan), Potassium Phosphate Monobasic (KH₂PO₄; Yakuri., Japan), Bovine serum albumin (BSA; Sigma, USA), 정제수(동원샘물, Korea) 등이며, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

(2) 기 기

본 연구에 사용된 기기는 Ice-maker (Vision, Korea), Serum separator (녹십자, Korea), Centrifuge (Beckman Co., USA), Rotary vaccum 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 Dvice., USA), Roller Mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), 한약유출기 (DWP-1800T, 웅진, Korea), Spectrophotometer (UV-256.7, Shimazu, Japan), Non invasive blood pressure system (CODA6, Kent, USA), Balance (CAS, Korea), 생화학기기 (AU400, Olimpus, USA), 전해질 측정기 (NOVA5, Japan), 감마 카운터기 (WIZARD 1470, Finland) 등이다.

2. 방 법

1) 약물 추출

시료 추출 방법은 GOJ 2첩을 한약 약탕기에 넣고, 정제수 1500 ml와 같이 혼합하여 3시간 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 GOJ를 분리한 후, 다시 동결 건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 18 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고 (-80°C)에서 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 2×10^5 cell

씩 분주한 후 배양하고, 24시간 후 GOJ를 200, 100, 50, 25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 투여하였다. 다시 48시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution (0.5mg/ml) 100 μl 씩 첨가하여 4시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을 제거하고 각 well에 100 μl 의 DMSO를 첨가하여 37°C CO₂ 배양기에서 30분 동안 반응 시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

3) In vivo

(1) 약물 투여

실험동물은 정상군(WKY), 대조군(SHR) 그리고 실험군(SHR-GOJ)으로 각 군 6마리씩 실험을 실시하였다. SHR-GOJ군에는 성인 기준 하루 두 첩 분량 (56.7 mg/kg)으로 4주 동안 매일 GOJ를 투여하였고, SHR군은 동량의 증류수를 투여하였다.

(2) 체중 및 장기 무게 측정

① 체중 측정

체중은 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 나타내었다.

(3) 혈압 및 심박수 측정

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

(4) 체혈 및 혈장 분리

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

하였다.

(5) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학기기를 이용하여 AST, ALT, BUN, creatinine, uric acid를 측정하였고, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺의 측정은 전해질 측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵의학적 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

4) 통계 처리

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

III. 실험결과

1. 독성 검사

1) 세포독성 평가

hFCs에 대한 세포생존율을 관찰한 결과, 대조군은 104±0.7 (%)인데 비하여, GOJ 투여군 12.5, 25, 50, 100, 200 (µg/ml)의 농도에서는 각각 101.2±1.2, 100.6±0.6, 97.3±1.6, 93.8±0.7, 90.7±1.1 (%)로 나타났다(Fig. 1).

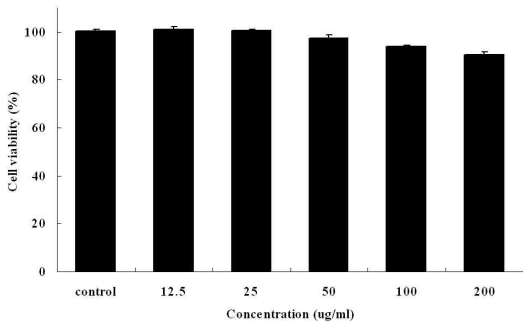


Fig. 1. Cytotoxicity of GOJ on Human Fibroblast Cells (hFCs).

Human fibroblast cells (hFCs) were treated with various concentration (12.5, 25, 50, 100, 200 µg/ml) of the GOJ extract.

2) 간독성 평가

AST 측정결과, WKY는 221.7±5.1 IU/L, SHR은 205.0±9.2 IU/L, SHR-GOJ은 211.7±4.0 IU/L으로 나타났고, ALT 측정결과, WKY는 51.7±5.8 IU/L, SHR은 60.3±6.7 IU/L, SHR-GOJ은 58.7±7.0 IU/L으로 나타났다(Fig. 2).

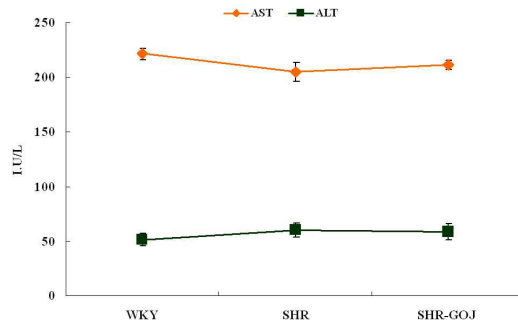


Fig. 2. Effect of GOJ on the GOT and GPT in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 µl/once a day). The results are represent the mean ± S.E of 6 rat.

2. 심장 무게에 미치는 영향

몸무게에 대해 심장의 무게가 WKY군은 1.22±0.05 g, SHR군은 1.45±0.02g, SHR-GOJ 투여군은 1.39±0.01로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다.

3. 신장 무게에 미치는 영향

몸무게에 대해 신장의 무게가 WKY군은 2.35 ±0.13g, SHR군은 2.61±0.19g, SHR-GOJ 투여군은 2.32±0.05로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다.

4. 혈압에 미치는 영향

WKY군은 136.5±4.0 mmHg, SHR군은 187.4±13.3 mmHg, SHR-GOJ 투여군은 160.1±16.5 mmHg로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05)

감소를 나타내었다(Fig. 3).

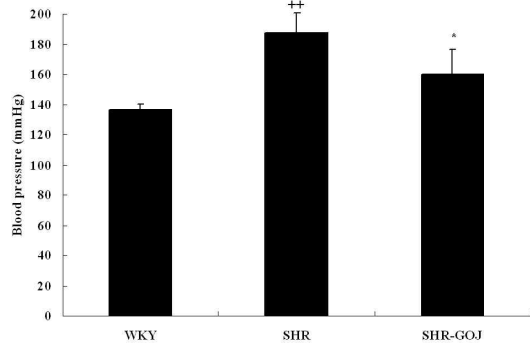


Fig. 3. Effect of GOJ on the blood pressure in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). The results are represent the mean \pm S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group ($++p<0.01$). Statistically significant value compared with SHR group ($*p<0.05$).

5. 심박수에 미치는 영향

WKY군은 342.7 \pm 12.2 times/min, SHR군은 542.5 \pm 50.9 times/min, SHR-GOJ 투여군은 445.9 \pm 33.4 times/min로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.01) 감소를 나타내었다(Fig. 4).

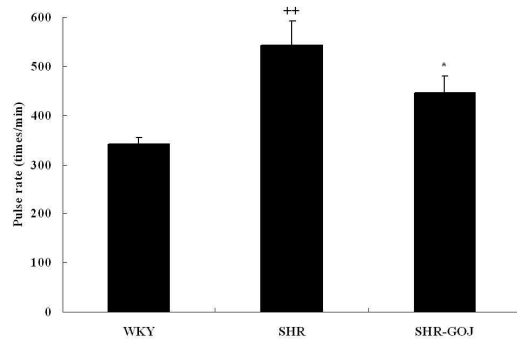


Fig. 4. Effect of GOJ on the heart rate in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). The results are represent the mean \pm S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group ($++p<0.01$). Statistically significant value compared with SHR group ($*p<0.05$).

6. Aldosterone 농도 변화에 미치는 영향

WKY군은 24.2 \pm 4.8 pg/ml, SHR군은 51.4 \pm 8.3 pg/ml, SHR-GOJ 투여군은 33.1 \pm 6.4 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 5).

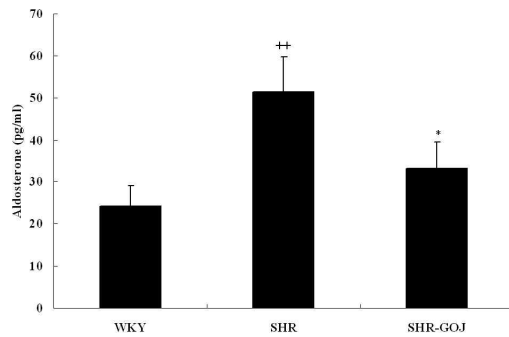


Fig. 5. Effect of GOJ on the plasma aldosterone in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). The results are represent the mean \pm S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group ($++p<0.01$). Statistically significant value compared with SHR group ($*p<0.05$).

7. Catecholamine 함량 변화에 미치는 영향

1) Dopamine 농도에 미치는 영향

WKY군은 21.1 \pm 1.9 pg/ml, SHR군은 59.4 \pm 10.4

pg/ml, SHR-GOJ 투여군은 26.7±8.6 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (** : P <0.01) 감소를 나타내었다(Fig. 6).

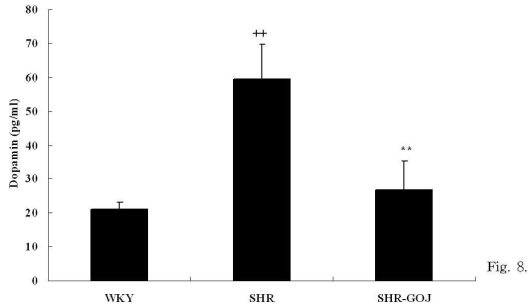


Fig. 6. Effect of GOJ on the plasma dopamine in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 µl/once a day). The results are represent the mean ± S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR group (**p<0.01).

2) Norepinephrine 농도에 미치는 영향

WKY군은 204.8±15.3 pg/ml, SHR군은 728.1±131.6 pg/ml, SHR-GOJ 투여군은 481.5±31.9 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 7).

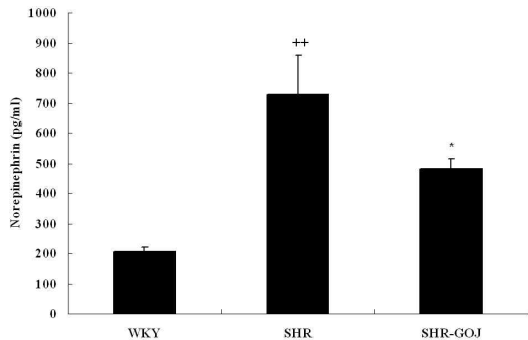


Fig. 7. Effect of GOJ on the plasma orepinephrine in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 µl/once a day). The results are represent the mean ± S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR group (*p<0.05).

3) Epinephrine 농도에 미치는 영향

WKY군은 33.2±9.3 pg/ml, SHR군은 65.4±9.6 pg/ml, SHR-GOJ 투여군은 37.1±13.4 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다.

8. 전해질 변화에 미치는 영향

1) Sodium (Na⁺) 변화에 미치는 영향

WKY군은 137.7±2.5 mEq/l, SHR군은 144.7±1.5 mEq/l, SHR-GOJ 투여군은 142.0±1.0 mEq/l로 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다.

2) Potassium (K⁺) 변화에 미치는 영향

WKY군은 4.4±0.3 mEq/l, SHR군은 5.8±0.1 mEq/l, SHR-GOJ 투여군은 5.0±0.3 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 8).

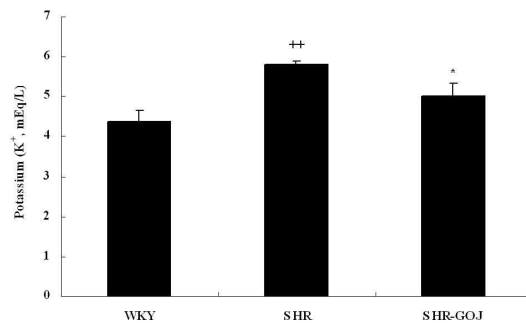


Fig. 8. Effect of GOJ on the potassium (K⁺) in SHR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 µl/once a day). The results are represent the mean ± S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR group (*p<0.05).

3) Chloride (Cl⁻) 변화에 미치는 영향

WKY군은 100.7±0.6 mEq/l, SHR군은 104.7±0.6 mEq/l, SHR-GOJ 투여군은 102.7±0.6 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 9).

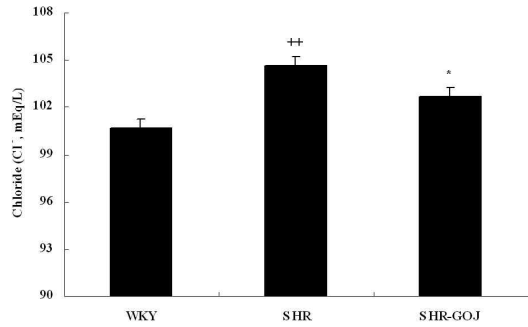


Fig. 9. Effect of GOJ on the chloride (Cl⁻) in HR.

WKY(normal) : Wister kyoto rats. SHR(control) : Spontaneously hypertensive rats. SHR-GOJ (sample) : GOJ extract orally administered for 4 weeks (56.7 mg/kg/ 500 μl/once a day). The results are represent the mean ± S.E of 6 rat. Statistically significant value compared with WKY group (++p<0.01). Statistically significant value compared with SHR group (*p<0.05).

4) Calcium (Ca⁺⁺) 변화에 미치는 영향

WKY군은 9.6±0.4 mEq/l, SHR군은 10.6±0.1 mEq/l, SHR-GOJ 투여군은 10.1±0.3 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다.

9. Uric acid 변화에 미치는 영향

WKY군은 2.0±0.1 mg/dl SHR군은 4.4±0.6 mg/dl, SHR-GOJ 투여군은 3.2±0.6 mg/dl로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다.

10. BUN 변화에 미치는 영향

WKY군은 19.8±0.7 mg/dl, SHR군은 23.8±0.4 mg/dl, SHR-GOJ 투여군은 21.3±1.2 mg/dl로 나

타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다.

11. Creatinine 변화에 미치는 영향

WKY군은 0.6±0.1 mg/dl, SHR군은 0.7±0.1 mg/dl, SHR-GOJ 투여군은 0.6±0.1 mg/dl로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P <0.05) 감소를 나타내었다.

IV. 고찰

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생 빈도가 가장 높은 질환으로 심근경색, 뇌졸중, 심부전, 말초혈관 질환 등 심뇌혈관 질환을 일으킴으로써 이환율 및 사망률을 높이는 매우 중요한 질환으로 최근에는 그 발생빈도가 증가하고 있는 추세이다^{1,3}. 미국 JNC-VII 분류에 따르면 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90mmHg 이상인 경우 고혈압이라고 한다⁴. 고혈압을 설명할 만한 원인이 없을 때 일차성, 본태성 혹은 특발성 고혈압이라고 한다. 고혈압 환자의 90-95%가 이에 속한다. 이와 달리 고혈압의 원인으로서는 해부학적 장기이상이나 유전인자에 특이성이 있을 때 이를 이차성 고혈압이라고 한다. 동맥압 조절에는 수많은 생리계통-말초 또는 중추의 adrenalin계, 신장, 호르몬, 혈관계 등이 관여하며 이들 계통사이에는 복잡한 상관관계가 있다. 또한 여러 가지 환경요인, 즉 소금섭취, 비만, 직업, 알코올 섭취, 가족의 수, 주거의 혼잡정도가 고혈압의 발생과 특이하게 얽혀 있다¹⁵.

혈압 조절의 기전에는 신경반사, renin-angiotensin 시스템, 신장-체액 조절기전 등이 있다.

신경계에 의한 동맥압의 조절은 대부분 자율신경계를 통해 이루어진다. 자율신경계 중 교감신경은 심장의 혈관 및 말초혈관에 분포하여 혈관을 수축시키고 동시에 심장기능을 촉진시킨다. 또한 부신수질을 자극하여 epinephrine과 norepinephrine

을 혈중으로 분비하게 한다. 반면 부교감신경은 미주신경을 통해 심장에 분포하는데 심박수를 현저하게 감소시키고 심근 수축력을 미약하게 감소시킨다¹⁶.

교감신경 및 부신수질과 연관 있는 호르몬이 catecholamine 인데 catecholamine에는 epinephrine, norepinephrine, dopamine이 있다. 생성 과정을 보면 dopamine에서 norepinephrine이 생성되고 부신수질에서 norepinephrine이 epinephrine으로 전환된다. Norepinephrine은 주로 알파 수용체에 결합하여 혈관을 수축시켜 말초저항을 아주 증가시키고 동맥압을 증가시키지만 epinephrine은 알파, 베타 수용체 둘 다에 결합하여 심박출량을 더욱 증가시키고 전신의 대사율을 증가시킨다^{16,17}.

Renin은 신장의 구심성 세동맥압이 감소되면 분비되는 효소로 angiotensin I을 합성하고 혈액에서 1시간 정도 유지된다. Angiotensin I은 angiotensin 전환요소에 의해 angiotensin II로 전환되고 angiotensin II는 주로 세동맥에 작용하여 혈관을 수축시키고 이로 인하여 말초저항이 증가하여 정맥환류량이 증가되고 결국 심박출량이 증가하여 동맥압을 높게 된다. 또한 신장에 직접 작용하여 염분과 수분 배설을 감소시킨다. 이는 세포외액량을 증가시켜 수시간 또는 수일동안 동맥압이 증가하게 한다. 또 angiotensin II는 부신에서 aldosterone 분비를 증가시켜 동맥압을 증가시킨다. Aldosterone은 신세뇨관에서 나트륨 재흡수 증가와 동시에 수분 재흡수를 증가시켜 동맥압을 증가시킨다¹⁶.

신장-체액 시스템에 의한 동맥압 조절은 신체에 세포외액량이 과도하게 증가하면 혈액량과 동맥압은 증가하고 동맥압이 증가하면 신장에서 여분의 세포외액을 배설하여 동맥압을 정상으로 되돌리는 기전이다¹⁶.

고혈압을 치료하는 약물은 일반적으로 여섯 가지 종류가 있다. 이뇨제, 항 adrenalin제, 혈관확장제, 칼슘 유입 차단제, angiotensin 전환효소 억제제 및 angiotensin 수용체 차단제가 그것이다¹⁵.

한의학에서 고혈압은 眩暈, 肝陽上亢, 頭痛, 項強 등의 범주에 속하며 그 원인으로는 肝陽上亢, 氣血兩虛, 腎精不足, 濕痰中阻 등을 들을 수 있다. 眩暈의 범주 안에서 고혈압의 원인을 문헌적으로 고찰해보면, 〈素問·至真要大論〉에 보면 '諸暴強直皆屬於肝'이라 하여 風을 주요원인으로 보았고, 〈素問·玄機原病式·五運主病〉에 보면 '由風木旺 必是金衰不能制木 而木復生火 風火皆屬陽 多爲兼化'이라 하여 火를 발병원인으로 보았다. 이후 朱丹溪는 〈丹溪心法·頭眩〉에서 '頭眩 痰挾氣虛併火 治痰爲主'이라 하여 痰이 원인이라 했다. 張介賓은 〈景岳全書·眩暈論證〉에서 '眩暈一證 虛者居其八九 而兼火兼痰者 不過十中一二耳'이라고 주장했다. 결국 고혈압의 원인은 風, 火, 痰, 虛로 대별된다고 볼 수 있다¹.

본 실험에서 사용된 玉女煎은 明代 張의 景岳全書에 최초로 수록된 처방으로 石膏, 熟地黃, 知母, 牛膝, 麥門冬 으로 구성되어 있어 水虛火盛하여 六脈浮洪滑大하고 少陰不足, 陽明有餘하여 煩熱乾渴하고 頭痛牙疼, 失血 등 증상을 치료할 수 있는 처방이다¹⁴. 加味玉女煎은 玉女煎에 清熱涼血, 養陰生津하는 生地黃, 白芍藥, 平肝潛陽하는 石決明, 牡蠣, 鎮驚安神하는 磁石을 가한 처방이다¹⁸.

이에 저자는 加味玉女煎이 고혈압 유관인자에 미치는 영향을 밝히고자 정상군(WKY), 대조군(SHR), 加味玉女煎 투여군(SHR-GOJ)으로 나누어, 증류수와 GOJ 추출물을 각각 4주 동안 경구 투여한 후 세포독성 및 간독성(ALT, AST), 몸무게 및 장기무게에 미치는 영향, 혈압 및 심박수에 미치는 영향, 혈장 내 aldosterone 농도 변화에 미치는 영향, dopamine, norepinephrine, epinephrine의 농도에 미치는 영향 및 전해질(Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺) 변화에 미치는 영향, 신기능에 미치는 영향 등을 측정하였다.

약물의 안전성 확보를 위하여 GOJ의 독성검사를 in vitro, in vivo에서 실시하였다. 먼저 세포독성검사에서 200µg/ml의 농도에서 90.7±1.1(%)의

세포생존율을 보여 주었다. 간독성 검사에서도 AST는 WKY군이 221.7±5.1 I.U/L, SHR군이 205.0±9.2 I.U/L, SHR-GOJ군이 211.7±4.0 I.U/L로 나타났고, ALT는 WKY군이 51.7±5.8 I.U/L, SHR군이 60.3±6.7 I.U/L, SHR-GOJ군이 58.7±7.0 I.U/L로 나타나 장기 복용시 나타날 수 있는 세포독성이나 간독성에 큰 영향이 없는 것으로 사료된다.

신기능에 미치는 영향을 확인하기 위해 uric acid, BUN, creatinine 을 검사하였다. Uric acid, BUN, creatinine의 수치를 측정된 결과, SHR-GOJ 투여군은 각각 3.2±0.6 mg/dl, 21.3±1.2 mg/dl, 0.6±0.1 mg/dl로 나타나 대조군인 SHR군이 4.4±0.6 mg/dl, 23.8±0.4 mg/dl, 0.7±0.1 mg/dl 인 것에 비해 유의하게 감소하였다. 따라서 GOJ은 장기간 복용시에도 신기능 손상을 주지 않는 것으로 사료된다.

또한 심장 및 신장 무게에 미치는 영향이 있는지 확인해 보기 위해 몸무게 대비 심장 및 신장의 무게를 측정하였는데, 유의성 있는 결과는 나오지 않았다.

혈압은 SHR-GOJ 투여군이 160.1±16.5 mmHg로 나타나 대조군인 SHR군의 187.4±13.3 mmHg에 비해 유의성 있는 감소를 나타내어 GOJ가 혈압조절에 유의성이 있는 것으로 사료된다. 심박수 또한 SHR-GOJ 투여군은 445.9±33.4 times/min로 나타나 대조군인 SHR군의 542.5±50.9 times/min에 비해 유의성 있는 감소를 보여 GOJ가 고혈압을 조절하는 기전에 베타-adrenalin 수용체 차단제와 유사한 기전이 있을 것으로 사료된다. 베타-adrenalin 수용체 차단제는 심장에 대한 교감신경 효과를 차단하기 때문에 심박출량을 감소시켜고 혈압을 강하시킨다¹⁵.

Renin-angiotensin-aldosterone계에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈장 내 aldosterone의 수치를 살펴보았다. aldosterone의 농도는 SHR-GOJ 투여군이 33.1±6.4 pg/ml로 나타나 대조군인 SHR군의 51.4±8.3 pg/ml에 비해 유의성 있는 감소를 나타내었다. Aldosterone은 신세뇨관에서 나트륨 재흡수

증가와 동시에 수분 재흡수를 증가시켜 동맥압을 증가시키는 물질로 angiotensin II에 의해 활성화된다¹⁶. 그러므로 GOJ는 angiotensin II의 작용을 억제시키는 angiotensin 전환효소 억제제나 angiotensin 수용체 차단제와 부분적으로 유사한 작용 기전을 가질 것으로 사료된다.

심장 및 혈관의 작용과 밀접한 연관이 있는 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 농도를 측정하여 혈압조절에 유의성이 있는지를 살펴보았다. 혈장 성분 분석 결과, dopamine과 norepinephrine에서 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다. Norepinephrine은 주로 알파 수용체를 흥분시켜 전신의 혈관을 수축시키는 물질로 알파-adrenalin 수용체 차단제는 norepinephrine의 작용을 차단한다^{15,16}. 따라서 GOJ는 알파-adrenalin 수용체 차단제와 유사한 작용기전을 가지고 있을 것으로 사료된다.

또한, 혈중 전해질 양을 측정하였는데, sodium은 SHR-GOJ 투여군이 142.0±1.0 mEq/l로 대조군인 SHR군의 144.7±1.5 mEq/l에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다. Calcium 역시 SHR-GOJ 투여군이 10.1±0.3 mEq/l로 대조군인 SHR군의 10.6±0.1 mEq/l에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다. 그와 반면 potassium은 SHR-GOJ 투여군이 5.0±0.3 mEq/l로 대조군인 SHR군의 5.8±0.1 mEq/l에 비해 유의성 있게 감소하였고, chloride도 SHR-GOJ 투여군이 102.7±0.6 mEq/l로 대조군인 SHR군의 104.7±0.6 mEq/l에 비해 유의성 있게 감소하였다. 이는 GOJ가 세포외액량에 가장 영향력 있는 sodium 농도에는 유의성 있는 작용을 하지 못하였지만 최근 혈압조절에서 새로운 관심을 받고 있는 chloride 조절에 유의성이 있음을 의미한다. 일부학자들은 고혈압 발생에 나트륨 이온 뿐만 아니라 염화물이온도 중요한 역할을 한다고 제의하는데, 이는 소금에 감수성이 있는 동물에게 염화물이 없는 나트륨 염을 먹이면 동맥압이 올라가지 않는다는 관찰에 근거 한 것이다¹⁵.

이상의 실험 결과를 종합해 보면, GOJ는 세포

및 간장과 신장에 대한 독성평가를 통해 안전성이 확인되었고, 혈압과 맥박수를 동시에 저하시켜 베타-adrenalin 수용체 차단제와 유사하게 작용할 것으로 추정되었으나, 혈액검사상 epinephrine 수치는 변화가 없고 norepinephrine 수치가 감소한 것을 근거로 알파-adrenalin 수용체 차단제와 유사한 작용을 한 것으로 추정하고 있습니다. 또한 aldosterone 수치가 감소하여 angiotensin 전환효소 억제제나 angiotensin 수용체 차단제의 작용도 있는 것으로 사료되며, 전해질에서도 비록 sodium 수치는 감소하지 않았지만 chloride 수치가 감소하여 세포외액량 감소를 통한 혈압조절가능성도 있는 것으로 사료된다.

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

V. 결론

加味玉女煎이 혈압 유관인자의 변화에 미치는 영향을 연구하기 위해, 혈압 및 심박수의 변화, 혈장 내 aldosterone, catecholamine 함량 및 전해질 농도의 변화 등을 측정, 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味玉女煎은 hFCs의 세포독성과 SHR의 간독성 평가 상 유의한 독성변화를 보이지 않았다.
2. 加味玉女煎은 유의성 있게 심박수를 감소시켰고, 혈압을 강하시켰다.
3. 加味玉女煎은 aldosterone을 유의성 있게 감소시켰다.
4. 加味玉女煎은 dopamine, norepinephrine을 유의성 있게 감소시켰다.
5. 加味玉女煎은 전해질 중 potassium, chloride을 유의성 있게 감소시켰다.

6. 加味玉女煎은 uric acid, BUN, creatinine을 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과들로 미루어 보아 加味玉女煎은 고혈압의 치료에 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 그 작용기전에 대해 보다 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. 전국한외과대학심계내과학교실. 심계내과학. 서울: 군자출판사; 2006, p. 154, 322.
2. 보건복지가족부 질병관리본부. 2007 국민건강통계. 2008, p. 58.
3. 조명찬. 고혈압의 새로운 치료방법. 대한내과학회지. 2009;76(4):409-15.
4. JNC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206.
5. 조현경, 임승민, 안정조, 최영, 김용진, 유호룡 등. 導痰湯이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2001;22(4):503-12.
6. 유병찬, 오영선, 김윤식, 설인찬. 加味鷄血藤湯이 고혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2004; 25(4):52-64.
7. 신황수, 오영선, 김윤식, 설인찬. 加味導赤散이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2004; 18(6):1710-3.
8. 김종원, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 고 cholesterol 식이 자발성 고혈압 白鼠에서의 加味防風通聖散이 고혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(34):619-30.
9. 백경민, 조현경, 유병찬, 김윤식, 설인찬. 加味滋陰降火湯이 SHR의 혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2006;27(1):1-15.
10. 조봉현, 김윤식, 설인찬. 加味四物湯이 고혈압

- 에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2006;20(11):131-7.
11. 김은혜, 안정조, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식: 加味天麻鉤藤飲이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(5):1176-84.
 12. 박경호, 최학주, 노성수, 구영선, 김동희. 淸熱導痰湯이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(3):626-33.
 13. 백혜기, 안정조, 조현경, 유호룡, 김윤식, 설인찬. 加味淸熱導痰湯이 DOCA-salt로 유발된 고혈압 백서에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2008;29(3):641-56.
 14. 장개빈. 현토주역 경약전서. 서울: 법인문화사; 2007, p. 972.
 15. 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회. HARRISON'S 내과학 제2권. 서울: 도서출판 MIP; 2006, p. 1596-614.
 16. 의학계열 교수 27인 공역. 의학생리학. 서울: 도서출판정담; 2002, p. 173, 204-36, 376, 800-13.
 17. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일. 서울: 의학문화사; 2003, p. 95-8, 102-5, 116-9, 334-5, 587.
 18. 전국한의과대학 본초학교수 공편. 본초학. 서울: 영림사; 2000, p. 160, 161, 190, 427, 490, 511, 513, 580, 581, 588.