

腦卒中性 本態性 高血壓 白鼠 모델에서 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯의 血壓에 미치는 影響

김은주¹, 김혜음¹, 이재윤¹, 이준경^{1,2}, 김승주^{1,4}, 최경민⁴, 강대길^{1,3*}

1 : 원광대학교 한의과대학 및 한의학전문대학원, 2 : 한국 한의학연구원

3 : 한국전통의학연구소, 4 : 진안 홍삼연구소

Effect of Samhwangsasim-tang, Samigangap-tang and Bangtan-tang on Blood Pressure in Stroke Prone Spontaneously Hypertensive Rats

Eun Ju Kim¹, Hye Yoom Kim¹, Jae Yun Lee¹, Jun Kyoung Lee^{1,2}, Seung Ju Kim⁴,
Kyoung Min Choi⁴, Dae Gill Kang^{1,3*}

1 : Dept. of Oriental Medicine & Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University,

2 : Korea Institute of Oriental Medicine,

3 : Research Center of Korean Traditional Medicine,

4 : Institute of Jinan Red Ginseng

ABSTRACT

Objectives : The aim of the present study is to investigate the hypotensive effect of Samhwangsasim-tang (SHSST), Samigangap-tang (SMGAT) and Bangtan-tang (BTT) in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR-SP).

Methods : SHR-SP rats were treated with SHSST, SMGAT and BTT at dose of 200 mg/kg/day orally for 5 weeks, respectively.

Results : Treatment SHR-SP rats with SMGAT significantly lowered blood pressure but not in the SHSST or BTT treat groups. On the other hand, SHSST, SMGAT and BTT ameliorated endothelium-dependent and independent vascular relaxation in the phenylephrine-precontracted aorta and carotid artery, respectively.

Conclusions : These results indicated that SMGAT has an antihypertensive effect and SHSST, SMGAT and BTT improve vascular function in stroke-prone hypertensive rat model, respectively.

Key words : Samigangap-tang (SMGAT) ; stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR-SP) ; hypertension ; eNOS ; vascular relaxation

서 론

국민소득이 높아지고 생활수준이 향상되면서 만성 퇴행성 질환이 증가하고 있으나 현대의학은 이에 대한 뚜렷한 치료책을 제공하지 못하고 있는 상황에서 식이 조절에 의한 질병발생 위험을 감소시키는데 일반 국민들의 관심이 높아지고 있다¹⁾. 고혈압은 우리나라의 7대 만성 질환의 하나로 단일 질병으로는 발병률이 낮지만 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병 등의 발생과 연관되고 있다²⁾. 최근 서구화된 식습관에 의한 영양 과잉 섭취, 자동화에 따른 운동부족과 과도한 스트레스 등으로

뇌혈관 질환 및 심장 질환과 같은 심혈관계 질환이 두드러지게 증가되는 등의 많은 부작용이 야기되고 있다. 특히 우리나라 심혈관계 질환의 대다수가 고혈압과 관련이 있으며, 직접적인 작용으로는 혈관 수축 효과를 나타내며 간접적으로는 죽상경화 등을 유발하여 질환으로 나타나게 된다²⁾. 혈압의 상승은 혈관의 이상을 초래하는데, 크게 구조적인 변화 (혈관내경 및 혈관 구조), 기능적인 변화와 기계적인 변화로 나눌 수 있다. 혈액 동력학적 측면에서 혈압과 혈류의 변화, 주기적 혈관 자극 그리고 세포 내외의 신경 혈액학적 요인에 의해 혈관에 변화가 초래되면 대 혈관에서는 내경의 증가와 비대 그리고

*교신저자 : 강대길, 원광대학교 한의과대학 생리학교실, 전북 익산시 신용동 원광대학교.
· Tel : 063-850-6933, · Fax : 063-850-7260, · E-mail : dgkang@wku.ac.kr,
· 접수 : 2011년 2월 2일 · 수정 : 2011년 3월 5일 · 채택 : 2011년 3월 10일

중격의 비대화 등 비대형 혈관재형성(hypertrophic remodeling)이 일어나며 미세 혈관에서는 평활근 세포 재배치, 혈관 재형성 등 혈관 비대없이 혈관 내경의 감소(eutrophic remodeling)가 일어난다³⁾. 혈관 내피는 혈관조직을 총체적으로 유지하는데 중요한 조직으로 혈관내피세포의 기능이 상실되면 결과적으로 혈관손상이 일어나게 된다⁴⁾. 혈관 내피 세포는 endothelium-driven relaxing factor (EDRF)인 혈관 이완 인자 nitric oxide (NO)를 생성하여 endothelin-1 (ET-1), angiotensin II (Ang-II)와 같은 혈관 수축 인자와 균형을 이루게 된다.

심혈관계에서 NO는 혈관 이완 작용이 중요하며, 혈관 평활근 세포의 증식과 이동의 억제작용을 한다고 알려져 있다⁵⁻⁶⁾. 이러한 NO는 L-arginine으로부터 nitric oxide synthase (NOS)에 의해 합성되는 물질로 때로는 독소로 작용할 수 있는 특이한 물질이다⁷⁾. endothelial NOS (eNOS)는 내피 세포에서 첫 번째로 확인되었고, 상피세포, 평활근세포, T림프구세포에서도 나타난다⁸⁻⁹⁾. Chou 등은 본태성 고혈압 흰쥐 (spontaneously hypertensive rats, SHR)의 대동맥에서 eNOS의 활성과 단백질이 감소되는 반면, iNOS의 활성과 단백질이 증가된다고 하였고, 고혈압 발병에 산화질소와 NOS가 관련이 있다고 하였다¹⁰⁾. 따라서 혈관 내피에서 eNOS는 혈관 이완 및 혈압의 변화에 중요한 영향을 미친다.

혈관성 질환에 있어서 뇌혈관 질환은 뇌를 분류하는 혈관 병변에 의해 무엇인가 장애를 초래하는 것으로 이러한 증후군들은 한의학에서 중풍의 범주에 속하는 것으로 보았다. 중풍이란 풍(風)에 감촉(感觸)되었다는 뜻으로 풍에 대한 특성, 병의 경중, 증상 및 병인에 따라 분류되어지고 있으며 침구 및 약물로 예방과 치료를 하였고 치료에 사용된 약물 및 처방은 다양하다.

최근에 민간요법이나 한방요법 등을 비롯한 전래 의학의 관점에서 합성의약품 보다는 상대적으로 부작용이 적고 장시간 사용 가능하며 개발에 따르는 비용과 시간이 적게 드는 한약재를 기능성 식품으로 활용하기 위해 많은 노력이 있다.

이러한 시점에서 본 연구는 뇌졸중 유발 고혈압 흰쥐 (stroke-prone spontaneously hypertensive rats, SHR-SP)에서 복합처방을 통한 항 고혈압 효능을 알아보기 위하여 실시하였다. 기성 한의서 제시 되어져 있으며, 오랜 사용 경험을 통하여 축적된 임상효과에 근거한 처방으로써 大黃, 黃芩과 黃連으로 구성되어진 3가지 약재의 복합 처방인 三黃瀉心湯을 선택하여 실험을 진행하였다. 반면에 기성 한의서에 존재 하지 않는 자체 구성된 처방으로써 決明子, 牡丹皮, 釣鉤藤, 夏枯草로 구성되어진 4가지 약재의 복합 처방을 四味降壓湯이라 명명하여 실험을 진행하였으며, 何首烏, 山楂, 丹參, 芍藥, 川芎, 當歸, 生地黃과 桑椹子로 구성되어진 8가지 약재의 복합 처방을 防癱湯이라 명명하여 실험을 진행하였다.

三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯은 뇌혈관 질환의 직접적인 원인이 되는 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 등의 예방과 치료를 위해 구성한 한방 복합처방이다. 이들 처방에 포함된 각각의 한약재들은 현재 한방 처방에 많이 사용되는 약재들이나, 이들 한방 복합처방에 대한 약리학적 작용과 임상적 이용가치에 대해서는 알려진 바가 없다. 그러므로 본 연구는 한방 처방인 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 이용하여 SHR-SP에서 혈압 강하 효과 및 혈관이완 개선 효능을 확인하고자 한다.

재료 및 방법

1. 시료의 제조

각 처방의 실험약재들은 모두 원광대학교 익산한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였다. 三黃瀉心湯은 大黃, 黃芩, 黃連을 각각 50 g 씩 1:1:1의 비율로 2500 ml의 증류수로 열탕 추출하였다. 四味降壓湯은 決明子, 牡丹皮, 釣鉤藤, 夏枯草를 60 g씩 1:1:1:1의 비율로 2500 ml의 증류수로 열탕 추출하였다. 防癱湯은 何首烏 (30 g), 山楂 (30 g), 丹參 (30 g), 芍藥 (15 g), 川芎 (15 g), 當歸 (15 g), 生地黃 (20 g), 桑椹子 (15 g)을 2500 ml의 증류수로 열탕 추출하였다. 열수 추출 된 각 전탕액을 3,000 rpm으로 30분간 원심 분리하였고, 그로 인해 얻은 상층액을 회전식 감압농축기 (CCA-1100, Eyela, Tokyo, Japan)를 사용하여 농축 하였다. 농축하여 얻어진 시료를 동결 건조 (PVTFD 10AT, Ilsin, Korea) 과정을 거쳐 분말로 만들어 사용하였다. 三黃瀉心湯은 38.16 g (수득율 23%), 四味降壓湯 68.92 g (수득율 29%), 防癱湯은 37.95 g (수득율 11%)의 분말 시료를 얻었다. 얻어진 분말 시료를 200 mg/kg/day의 농도로 실험에 사용하였다.

Table 1. 三黃瀉心湯

韓藥名	學名(生藥名)	產地
大黃	<i>Rheum undulatum</i>	한국(의성)
黃芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	중국
黃連	<i>Coptis chinensis</i>	중국

Table 2. 四味降壓湯

韓藥名	學名(生藥名)	產地
決明子	<i>Cassia obtusifolia</i>	중국
牡丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i>	중국
釣鉤藤	<i>Uncaria rhynchopylla</i>	중국
夏枯草	<i>Leonurus sibiricus</i>	중국

Table 3. 防癱湯

韓藥名	學名(生藥名)	產地
丹參	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	중국
山楂	<i>Crataegus pinnatifida</i>	중국
何首烏	<i>Pleuropterus multiflorus</i>	한국(안동)
生地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i>	중국
當歸	<i>Angelica gigas</i>	중국
桑椹子	<i>Morus alba</i>	중국
芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i>	한국(순천)
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	중국

2. 실험동물 및 식이

본 실험에 사용한 실험동물은 7주령의 SHR-SP를 (중앙실험동물(주), 서울, Korea)에서 구입하여 사용하였으며, 온도 23±1°C, 습도 50±10%, 환기횟수 10-15 회/hr 및 조명 (06:00 - 18:00 light on)의 환경조건을 유지하였다. SHR-SP를 각 군에 8 마리씩 배정하여 물과 고형사료를 충분히 공급하면서 1주 이상 실험실 환경에 적응 시킨 후 실험에 사용하였다. 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 200 mg/kg/day를 5주 동안 각각 투여하였으며, 대조군으로 losartan 20 mg/kg/day를 투여하였다.

3. 혈압의 측정

SHR-SP의 꼬리 동맥에서 혈압을 측정하였다. SHR-SP를 37°C에서 20분간 방치한 후 백서 고정대에 고정하고, 꼬리에 pneumatic sensor를 부착하여 pneumatic pulse transducer에 연결하였다 (BP monitor for rats & mice, MK-2000A, Muromaxhi kikaico., LTD, Japan). 이를 sphygmo-manometer preamplifier에 연결하고, polygraph (Grass Model 7E, Quincy, MA, USA) 상에 기록하여 심박동수, 수축기 혈압 및 이완기 혈압을 측정하였다.

4. 흉부 대동맥 및 경동맥의 분리

SHR-SP를 단두한 후 흉부 대동맥과 경동맥을 분리하였다. 분리된 흉부 대동맥과 경동맥을 각각을 118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.1 mM MgSO₄, KH₂PO₄, 1.5 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃, 10 mM glucose가 들어있는 차가운 Krebs 용액 (pH 7.4)에 넣고 연결 조직과 지방을 제거한 후 약 3 mm의 길이의 절편으로 만들었다.

5. 혈관 장력의 측정

흉부 대동맥 및 경동맥 절편에 95% O₂-5% CO₂ 기체로 포화시킨 37°C의 Krebs 용액에서 고정시킨 후 isometric tension을 force-displacement transducer (Grass FT 03, GRASS Instrument, MA, USA)가 장착된 생리 기록계 (Grass Model 7E, Grass Instrument, MA, USA)를 이용하여 측정하였다.

먼저 1×10⁻⁶ M의 phenyleprine으로 수축시키고 5 분후 1×10⁻⁹ M, 3×10⁻⁹ M, 1×10⁻⁸ M, 3×10⁻⁸ M, 1×10⁻⁷ M, 3×10⁻⁷ M, 1×10⁻⁶ M의 농도 축적적인 ACh으로 이완 반응을 지켜보았다. 혈관 내피 세포의 상태를 측정한 후 Krebs 용액으로 3회 세척하고 혈관 평활근의 상태를 알아보기 위하여 1×10⁻¹⁰ M, 3×10⁻¹⁰ M, 1×10⁻⁹ M, 3×10⁻⁹ M, 1×10⁻⁸ M, 3×10⁻⁸ M, 1×10⁻⁷ M의 SNP 실험을 수행하였다. PhE 수축에 따른 ACh과 SNP의 이완 반응으로 혈관 내피 세포와 혈관 평활근의 상태를 확인하였다.

6. 통계 처리

실험 결과의 유의성은 실험 결과를 Students t-test 나 one-way ANOVA test를 통하여 p가 0.05 이하인 경우 유의한 차이로 판정하였다.

결 과

1. 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯에 의한 치사를 및 증상

뇌졸중 유발 고혈압 동물모델인 SHR-SP에서 각 처방들의 효과를 알아보기 위하여 5주간 200 mg/kg/day씩 농도별로 투여하였다. 뇌졸중 유발 고혈압 동물모델인 SHR-SP에서 복합처방들을 각각 투여한 직후 및 5주 관찰 기간 동안에 유의할 만한 행동변화 및 이상 증상은 관찰되지 않았다. 5주 투여 기간 동안에 사망유무를 관찰한 결과 사망은 관찰되지 않았고, 체중변화는 四味降壓湯과 양성대조군인 losartan을 투

여한 군에서 SHR-SP군에 비하여 유의적인 차이를 보였다 (Fig. 1).

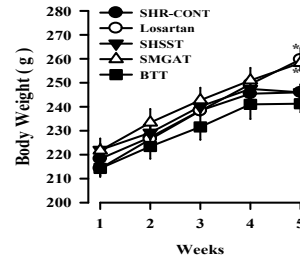


Fig. 1. Effect of the SHSST, SMGAT and BTT on body weight in different experimental groups in SHR-SP. control group : SHR-CONT, losartan treated group : losartan (20 mg/kg/day), SHSST treated group : (200 mg/kg/day), SMGAT treated group : (200 mg/kg/day) and BTT treated group : (200 mg/kg/day). SHR-SP were supplemented with SHSST, SMGAT and BTT during 5 weeks. Each value shows mean ± S.E. (n=7). **p<0.01 vs. SHR-SP.

2. 복합처방에 의한 혈압 개선효과

뇌졸중 유발 고혈압 동물모델인 SHR-SP에서 복합 처방의 투여로 인한 혈압강하 효과를 알아보기 위하여 매주 1회 혈압 및 심박동수를 측정하였다. 심장이 수축한 다음 이어서 확장될 때의 혈관 내 압력을 나타내는 확장기 혈압(diastolic blood pressure), 심근의 수축에 의해서 심실내의 혈액이 대동맥으로 방출될 때의 혈관 내 최고압력을 나타내는 수축기 혈압 (systolic pressure)과 순간적으로 측정된 최고 동맥압과 최저동맥혈압의 평균치 (평균동맥압 (mmHg) = 확장기 혈압 +(수축기 혈압-확장기혈압)/3)를 나타내는 평균동맥압 (mean arterial pressure)을 측정하였다. 그 결과, 5주간의 실험기간 동안 복합 처방을 투여한 군과 양성대조군인 안지오텐신 전환효소 억제제인 losartan 20 mg/kg/day을 투여한 군에서 SHR-SP의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 혈압은 5주 동안 꾸준히 증가하였다. SHR-SP에서의 복합 처방의 투여에 의한 혈압 강하 효과는 200 mg/kg/day의 四味降壓湯 투여 시 더욱 뚜렷하였지만 다른 처방의 혈압 강하효과는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

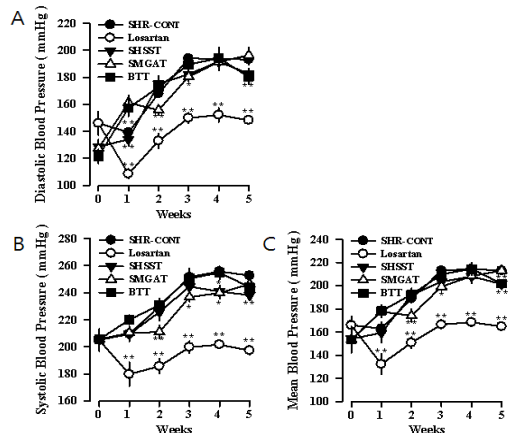


Fig. 2. Effect of the SHSST, SMGAT and BTT on diastolic (A), systolic (B) and mean (C) blood pressure in different experimental groups in SHR-SP. SHR-SP were supplemented with SHSST, SMGAT and BTT during 5 weeks. Each value shows mean ± S.E. (n=7). *p<0.05, **p<0.01 vs. SHR-SP.

3. 복합처방에 의한 혈관이완 개선효과

복합 처방의 투여가 SHR-SP의 혈관 내피 세포 및 평활근 세포 손상을 억제하는 효과를 보이는지 측정하기 위하여 각 군의 대동맥과 경동맥을 적출하여 혈관 장력을 측정하였다. 그 결과, SHR-SP의 대동맥에서 1×10^{-6} M의 acetylcholine (ACh)에 의한 혈관 이완 정도는 $26.7 \pm 6.7\%$ 로 나타났지만, losartan을 투여한 군에서는 $90 \pm 3.16\%$, 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 200 mg/kg/day 투여한 군에서는 $53.92 \pm 8.2\%$, $59.05 \pm 7.9\%$, $45.2 \pm 1.9\%$ 으로 각각 회복되었다(Fig. 3A). SHR-SP의 대동맥에서 1×10^{-7} M의 SNP에 의한 혈관 이완 정도는 $65.03 \pm 3.51\%$ 로 나타났지만, losartan을 투여한 군에서는 $86.52 \pm 5.239\%$, 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 200 mg/kg/day 투여한 군에서는 각각 $84.94 \pm 7.15\%$, $72.81 \pm 8.12\%$, $68.14 \pm 6.85\%$ 으로 회복되었다(Fig. 3B).

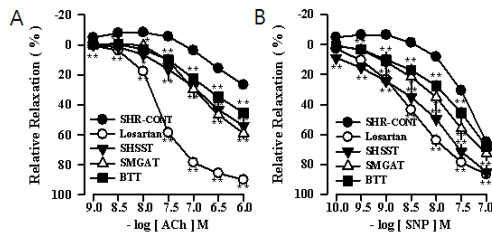


Fig. 3. Effect of ACh (A) and SNP (B) on vascular relaxant effect of endothelial intact thoracic aorta rings isolated from SHR-SP. SHR-SP were supplemented with SHSST, SMGAT and BTT during 5 weeks. Each value shows mean \pm S.E. (n=7). *p<0.05, **p<0.01 vs. SHR-SP.

또한 경동맥을 측정된 결과에서는 SHR-SP의 경동맥에서 1×10^{-6} M의 ACh에 의한 혈관 이완 정도는 $44.67 \pm 4.4\%$ 로 나타났지만, losartan을 투여한 군에서는 $83.1 \pm 3.5\%$, 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 200 mg/kg/day로 투여한 군에서는 $59.57 \pm 5.08\%$, $73.54 \pm 7.9\%$, $53.1 \pm 8.9\%$ 으로 각각 회복되었다(Fig. 4A). SHR-SP의 경동맥에서 1×10^{-7} M의 SNP에 의한 혈관 이완 정도는 $67.71 \pm 3.9\%$ 로 나타났지만, losartan을 투여한 군에서는 $83.55 \pm 4.03\%$, 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 200 mg/kg/day 투여한 군에서는 각각 $75.31 \pm 1.9\%$, $78.94 \pm 3.04\%$, $79.86 \pm 3.17\%$ 으로 회복되었다(Fig. 4B).

SHR-SP 백서의 대동맥과 경동맥에서 ACh과 SNP에 의한 혈관 이완의 정도는 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 투여한 군에서 농도 의존적인 회복을 보였다.

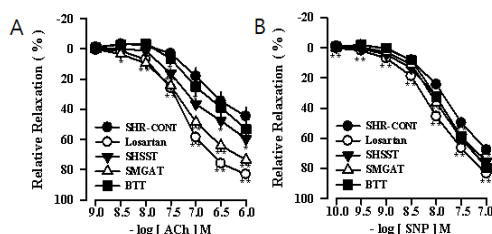


Fig. 4. Effect of ACh (A) and SNP (B) on vascular relaxant effect of endothelial intact carotid arteries isolated from SHR-SP. SHR-SP were supplemented with SHSST, SMGAT and BTT during 5 weeks. Each value shows mean \pm S.E. (n=7). *p<0.05, **p<0.01 vs. SHR-SP.

고찰

고혈압은 관상동맥, 뇌혈관, 심혈관질환의 주요한 위험 인자이다. 우리나라 성인의 약 25% 이상에서 발견되는 매우 흔한 질환이며 연령의 증가에 따라 유병율이 크게 증가된다. 고혈압은 18세 이상의 성인에서는 수축기 혈압이 140 mmHg, 확장기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우를 말하며, 이러한 고혈압의 원인으로 크게 본태성 고혈압과 이차성 고혈압으로 나누어진다. 본태성 고혈압은 고혈압환자의 85-90% 이상이며, 유전적 소인이 강하지만 자세한 원인은 명확하게 밝혀져 있지 않다. 이차성 고혈압은 원인질환이 뚜렷하며 신부전 (renal failure), 신장염 (nephritis), 신혈관성 고혈압 (renovascular hypertension), 내분비질환, 갑상선질환 등과 같은 주요 원인이 있다. 고혈압은 근본 치료가 되지 않는 평생질환이다. 그러므로 고혈압 치료의 일차적 목표는 혈압을 정상범위로 유지함으로써 합병증을 예방하는 것이며, 이와 함께 심혈관 질환 발생의 위험인자들 가운데 교정이 가능한 당뇨, 흡연, 고지혈증을 동시에 관리하는 것이다. 현재 널리 처방되고 있는 항고혈압약제들은 이노제, 베타차단제, 칼슘길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 등이며 효과적으로 혈압을 낮추는 것으로 보고되어 있다. 하지만 지속적인 약물의 섭취가 필요하고, 합성의약품에 의한 부작용이 있을 수 있다. 이 단점을 보완하고 고혈압을 개선시키고자 하는 노력은 한의학에서 많이 연구되고 있으며 본 연구에서도 기존 처방 및 신 처방을 이용한 혈관 기능 개선 효과를 연구하였다.

SHR-SP는 고혈압을 동반한 조직 장애의 연구에서 가장 많이 이용되어지는 동물모델로 혈관과 심장의 이상 발달과 같은 심혈관계 질환의 특징을 발달시킨 SHR¹¹⁾에서 유래되었다. SHR로부터 개발된 SHR-SP¹²⁾는 사람의 본태성 고혈압 모델로서 고혈압과 뇌졸중 발작 연구를 위해 넓게 사용되고 있다. SHR-SP에서 세동맥 수가 감소된다고 하였고, 이러한 변화는 고혈압 환자에서 심장질환이나 허혈성 뇌질환이 많이 발생하는 원인이 된다고 알려져 있다¹³⁾. 이 모델은 보다 높은 혈압과 뇌졸중 발작으로 죽는 경향을 가졌다. 생후 5-6주 가량에 고혈압이 발달되고 180-200 mmHg 사이의 수축기 혈압에 도달한다. 본 연구는 SHR-SP에서 고혈압과 관련하여 5주의 장기간 투여한 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯이 어떠한 효과를 보이는지 실험하였다. 5주 동안 四味降壓湯을 투여한 군에서 SHR-SP와 비교하여 혈압은 유의성 있는 수축기 혈압 및 평균동맥압의 감소를 보여주었다.

혈압은 심장의 박출량과 박동수 및 말초혈관의 저항이 관여하고, 혈관 저항은 혈관 평활근에 분포하는 자율신경계의 작용¹⁴⁾과 혈관 활성 물질에 대한 혈관 평활근의 반응성 및 혈관 내피 세포에서 유리되는 수축 인자와 이완 인자의 작용에 의하여 조절된다¹⁵⁾. 이에 따라 복합 처방을 투여한 군에 대한 혈압 상승 억제 원인을 밝히기 위하여 다음의 실험들을 진행하였다.

SHR-SP의 경동맥과 대동맥을 적출한 후 실험절편을 제작하여 phenylephrine으로 수축시키고 NO donor인 SNP의 농도별 투여 시 경동맥에서 복합 처방의 투여로 인한 혈관에 미치는 영향을 측정된 결과, 복합 처방을 200 mg/kg/day 투여한 군에서 유의성 있는 이완 반응을 나타내는 것을 확인

할 수 있었다. 또한 대동맥에서도 유의성 있는 이완을 나타냈다. ACh의 투여에서는 SHR-SP군이 낮은 이완율과 내피 세포의 느린 반응으로 인한 높은 혈압에 의해 지속적인 내피 세포의 손상이 있었음을 알 수 있었다. 하지만 경동맥에서 혈관 이완율이 증가 되면서 ACh 반응 시간 또한 빨라진 것으로 보아 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 투여로 인한 혈관 내피 세포의 보호 효과를 알 수 있다. 특히, 흥부대동맥에서는 복합 처방에 의한 혈관 내피 세포 보호 효과가 losartan 수준만큼 회복한 것을 보여주었다. 혈관은 자극에 반응하여 혈류와 혈관의 긴장 상태를 조절하는 능력이 있다. 혈류가 증가하면 혈관의 내피세포에서 산화질소가 분비되어 혈관확장 반응을 일으키는데 이를 혈류가 증가됨으로써 유발되는 내피 세포 의존성 혈관 반응이라고 하며, 위의 실험 결과 복합 처방에 의한 내피세포의 보호가 혈관이완에 기여하였음을 확인하였다. 그 중에서도 四味降壓湯에서 더욱 뚜렷한 차이를 보여주었다.

혈관의 내피는 혈관의 항상성에 있어 중요한 역할을 한다. 국소적인 혈관의 기능 상태는 이완과 수축 사이의 균형에 의해 결정된다. 혈관의 내피는 혈관이완 기능 외에도 혈소판의 부착 및 응집을 억제하고 평활근세포의 증식 및 백혈구의 부착을 억제함으로써 동맥경화를 억제하는 기능을 가지고 있다. 따라서 혈관 내피의 기능 이상은 동맥경화 및 고혈압의 중요한 출발점이며 질병의 진행과정에 있어 중요하다. 고혈압은 동맥의 혈관 수축과 혈관 내피 세포의 수포 형성, 혈관 평활근의 세분 등의 괴사로 인한 구조적 변형과 비정상적인 이온의 이동이 일어나 혈관의 비대가 일어난다. 고혈압이 진행됨에 따라 경동맥의 내막-중막이 두터워지고 그 빈도가 증가한다. 이는 관상동맥의 동맥 경화증과 내피 기능의 장애와 밀접한 관계가 있다. 본 연구에서 복합 처방 투여한 군에서 내피 의존성 혈관이완 반응이 개선되었고 또한 내피 비의존성 혈관이완 반응도 개선되었다. 이러한 결과는 혈관 이완 메커니즘에 있어 내피세포 의존성 뿐만 아니라 내피세포와는 독립적인 평활근 자체적인 미지의 작용 기전이 포함되어 있다는 것을 뜻하며 이는 차후의 실험을 통하여 밝혀내야 할 것이다.

본 연구 결과를 요약하면, 사미강압은 뇌졸중성 고혈압 백서의 혈압을 감소시키고, 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯은 각각 고혈압에 의한 내피세포 및 평활근의 보호 작용을 함으로써 혈관 이완 효과를 보이는 것으로 사료된다.

결 론

본 실험에서는 黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯의 항 고혈압 효과를 알아보기 위하여 SHR-SP를 이용하여 혈압에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다. SHR-SP에서의 복합 처방의 투여에 의한 혈압 강하 효과는 200 mg/kg/day의 四味降壓湯 투여 시 더욱 뚜렷하였지만 다른 처방의 혈압 강하효과는 관찰되지 않았다. SHR-SP 백서의 대동맥과 경동맥에서 ACh과 SNP에 의한 혈관 이완의 정도는 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯을 각각 투여한 군에서 농도 의존적인 회복을 보였다. 이는 복합처방에 의해 혈관의 이상 발달 정도가 감소하여 혈관 기능에도 효력을 보이는 것으로 나타났다. 또한 혈관내피세포의 중요 인자인 산화질소의

생성에 변화를 보였다.

이와 같은 결과로 볼 때 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯에 의한 혈압 감소는 혈관 장애에 의한 고혈압을 완화시키며, 내피세포 및 평활근의 보호 효과에 작용하는 것으로 보여진다. 그러므로 三黃瀉心湯, 四味降壓湯, 防癱湯은 고혈압 동물모델에서 혈압 및 혈관이완을 개선시킴으로써 고혈압과 같은 만성 혈관질환에 대한 새로운 치료 방향을 제시하는데 유용할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 원광대학교 연구비지원(2010)에 의해 수행되었음.

참고문헌

1. Grundy SM, Denke MA. Dietary influence on serum lipid and lipoprotein. *J Lipid Res.* 1990 ; 31 : 1147-72.
2. 송병용, 홍석, 김동희, 전상윤. 가미천마구등음이 고혈압 병태모델에 미치는 영향. *동의생리병리학회지.* 2007 ; 21 : 504-10.
3. Park JB, Schiffrin EL. Effects of antihypertensive therapy on hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2000 ; 2 : 280-8.
4. Hsueh WA, Quinones MJ, Creager MA. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev.* 1997 ; 5 : 343-52.
5. Busse R, Fleming I. The endothelial organ. *Curr Op Cardiol.* 1993 ; 8 : 719-27.
6. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990 ; 323 : 27-36.
7. Gibbons GH, Dzau VJ. Molecular therapy for vascular diseases. *Science.* 1996 ; 272 : 689-93.
8. Reiling N, Kroncke R, Ulmer AJ. Nitric oxide synthase : expression of the endothelial, Ca²⁺/calmodulin-dependent isoform in human B and T lymphocytes. *Eur J Immunol.* 1996 ; 26 : 511-6.
9. Shaul PW, North AJ, Wu LC. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium. *J Clin Invest.* 1994 ; 94 : 2231-6.
10. Chou TC, Yen MH, Li CY, Ding YA. Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats. *Hypertension.* 1998 ; 31 : 643-8.
11. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.* 1963 ; 27 : 282-93.

12. Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res.* 1974 ; 34/35 : 143-53.
13. Chen ll, Prewitt RL, Dowell RF. Microvascular rarefaction in spontaneously hyperensive rat cremaster muscle. *Am J Physiol.* 1981 ; 241 : H306-10.
14. Guyton AC. *Medical Physiology.* 20th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company. 1986 : 230-43.
15. Vanhoutte PM, Houston DS. Platelets and vascular occlusion, Platelets, endothelium, and vasospasm. *Circulation.* 1985 ; 72 : 728-43.