

전통 한의약 처방 10종에 대한 혈관이완 효능 연구

박은정[#], 김범정^{*}

경희사이버대학교 한방건강관리학과

Vasorelaxant effects of 10 traditional Korean Herbal Prescriptions on isolated rat aortic rings

Eun-Jeong Park[#], Bumjung Kim^{*}

Department of Korean Medicine and Healthcare, Kyung Hee Cyber University, Seoul 02447, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : The objective of present study was to investigate the vasorelaxant effects of 10 traditional Korean Herbal Prescriptions (KHP) on isolated rat thoracic aorta precontracted with potassium chloride (KCl).

Methods : An electric extractor was used to extract KHP in distilled water for 3h. Rat aorta rings were isolated and were precontracted using KCl in organ chambers containing 10 ml Krebs Henseleit (KH) buffer. KHP extracts were added in increasing concentrations (10-1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) to investigate vasorelaxant effects. The vasorelaxant responses induced by KHP were expressed as a percentage in response to contraction generated by KCl.

Results : Among the 10 KHP, Gamisoyo-san, Galgeun-tang, Gyeji-tang, Gwakhyangjeonggi-san, Daeyoung-jeon, and Socheongryong-tang showed significant vasorelaxant effect at high concentration. In contrast, Gyejibokryeong-hwan constricted more the aorta rings precontracted by KCl. And Gumiganghwal-tang, Guibi-tang, Saengmaek-san showed no significant effect. Also, rat aorta rings treated with Gyejibokryeong-hwan or Gyeji-tang after pre-relaxation by amlodipine did not cause any significant change.

Conclusion : Thus, these results provide the experimental evidence as useful herbal prescriptions for the treatment of hypertension and suggest guidelines in conjunction with other western drugs, including amlodipine.

Key words : Korean Herbal Prescriptions, amlodipine, hypertension, vasorelaxation, vasoconstriction

I. 서 론

고혈압은 여러 원인으로 수축기 혈압 또는 이완기 혈압이 비정상적으로 높아진 상태를 의미하며, 우리나라의 대표적 만성질환 중 하나로 동맥경화증, 뇌졸중(뇌경색, 뇌출혈), 심근경색증, 협심증, 신부전, 고혈압성 망막증 등 다양한 합병증을 유발시킨다¹⁾. '2022년 보건복지통계연보'에 의하면 '심혈관 질환'은 주요 사망원인 중 '암' 다음으로 전체 2위를 차지했으며,

인구 10만 명당 61.5명으로 높게 나타나고 있다. 대한고혈압 학회의 '2018 고혈압 팩트시트'에 따르면, 2016년 우리나라 고혈압 관리지표의 인지율은 65%, 치료율은 61%이지만 조절률은 44%에 머물러 낮게 나타나고 있다²⁾.

대한고혈압학회의 '고혈압 진료지침'에 따르면 수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상을 고혈압으로 정의하고 있다³⁾. 고혈압 임상연구 결과 수축기 혈압 또는 이완기 혈압을 10~20 mmHg 정도 낮추면 뇌졸중은

*Corresponding author : Bumjung Kim, Korean Medicine and Healthcare, Kyung Hee Cyber University, Seoul 02447, Republic of Korea.

· Tel : +82-2-3299-8535

· Fax : +82-2-3299-8889

· E-mail : oripharm@khcu.ac.kr

#First author : Eun-Jeong Park, Korean Medicine and Healthcare, Kyung Hee Cyber University, Seoul 02447, Republic of Korea.

· E-mail : 01197315491@naver.com

· Received : 10 October 2023

· Revised : 27 October 2023

· Accepted : 25 November 2023

30~40%, 허혈성 심장 질환은 15~20%, 전체 사망률은 13%까지 줄일 수 있으므로, 고혈압 환자의 혈압을 목표치 이하로 낮추는 것이 중요하다²⁾. 특히 최근에는 코로나19(COVID-19)로 인하여, 감염 예방을 위해 신체활동은 줄고 나트륨 함량이 높은 배달음식 섭취가 늘어 고혈압에 대한 관리가 더욱 중요해지고 있다⁴⁾.

고혈압 치료 약물의 효과가 우수하더라도, 일반적으로 고혈압 전 단계에서는 약물치료보다는 적극적인 생활습관 개선을 권고한다. 하지만 혈압이 140/90 mmHg 이상인 위험군은 약물치료를 통한 혈압조절이 중요하다. 고혈압 1차 치료로 단일치료제의 경우 안지오텐신II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker; ARB)와 칼슘 통로 차단제가 43%로 가장 많이 처방되었고, 베타차단제(7%), 이노제(4%), 안지오텐신 전환효소(angiotensin-converting enzyme; ACE) 억제제(2%)의 순으로 사용되고 있다. ACE 억제제는 항고혈압약의 주축으로 심혈관질환에 우수한 효과가 있으나, 브래드키닌(bradykinin)의 분해를 억제하여 혈관부종, 기침 등의 부작용이 나타나며 특히 동양인에서 빈번하다. ARB는 ACE 억제제에 비해 선택적으로 작용하여 기침 등의 부작용은 없으나 최기형성 부작용이 있어 임신부에는 금기이다. 칼슘 통로 차단제는 국내에서 많이 처방되는 항고혈압약으로 혈압 강하 이후 반사적인 교감신경활성이나 빈맥, 부종 등이 나타날 수 있다. 베타차단제의 경우 다른 고혈압약에 비해 효과가 열등하며 당뇨 발생률을 증가시킨다는 보고가 있다. 이노제는 오래전부터 사용된 1차 항고혈압약으로 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 등 다양한 대사성 부작용을 유발할 수 있다²⁾.

수세기에 걸쳐, 전 세계 민족전통의학에서는 수많은 질병들을 치료하기 위하여 전통 약초를 사용해 왔다. 현대 약은 정확한 기전에 의한 개별 활성 성분을 기초로 하여 개발되어 왔고, 이를 위해 약용식물로부터 성분분리나 합성을 통해 효과적인 약물들이 생산되고 있다. 하지만, 이러한 현대 의약품의 개발에도 불구하고 암, 당뇨병, 자가 면역질환 및 퇴행성질환의 치료는 여전히 부족한 실정이다. 따라서, 수천년에 걸쳐 인간을 대상으로 시행착오와 임상시험을 겪은 전통 약초는 현대 과학적 연구의 중요성이 점차 증대되고 있다⁵⁾.

질병을 치료하기 위해 한약은 단일 처방으로도 사용하지만

대부분 복합 처방으로 많이 사용되고 있고, 이로 인해 약력학(Pharmacodynamic) 측면에서 치료효과를 나타내는 화학성분을 식별해 내는데 많은 어려움이 있다. 최근, 천연물과 약의 상호작용으로 인한 안전성 논란에도 불구하고, 복합천연물과 합성약물의 병용투여가 증가하고 있으며, 다양한 질환의 치료에 도움이 된다는 연구보고들이 많다⁶⁾.

고유한 치료법인 전통 한의약 처방은 고혈압 치료에 다중 표적 접근 방식을 통하여 전 세계적으로 많은 치료 효용성을 보여주었고, 동맥 평활근 세포의 증식 및 세포사멸 억제, 염증 및 산화 스트레스 조절, 혈관수축과 이온 채널의 제어 등 전통 한의약 처방의 과학적 메커니즘이 증명되고 있다⁷⁾. 따라서 고혈압 치료를 위한 한의약 처방의 효능 및 양약과의 병용투여에 대한 연구가 필요하다. 본 연구에서는 전통 한의약 처방 10종에 대하여 혈관이완 효능연구를 진행하였고, 암로디핀과의 병용투여에 대한 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

1) 시료 준비 및 제조

본 실험에 사용된 표준화 데이터가 확보된 10종의 전통 한의약 처방 추출물은 한국한의학연구원 (Daejeon, Korea)으로부터 제공받았다. 추출방법은 다음과 같다. 처방의 구성 한약재를 약탕기 (Cosmos 660, Incheon, Korea)에 넣고, 증류수를 시료의 10배로 첨가 후 100℃에서 2시간 추출하였다. 추출물을 여과 후 감압농축기로 증발 농축 후 동결건조기로 건조하여 고형의 조추출물을 획득하였다. 10종의 한의약 처방 구성과 추출 수율은 Table 1과 같다. 처방의 고형 추출물 0.1 g을 정확히 측정 후 Krebs Henseleit (KH) buffer 1 ml에 현탁시키고 초음파추출기를 이용하여 완전히 녹여 실험에 사용하였다.

Table 1. The composition and yield of 10 kinds of Korean Herbal Prescriptions.

No	Korean Herbal Prescriptions (KHP)	Composition of Korean medicine	Yield (%)
1	Gamisoyo-san (KHP1)	Paeoniae Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Anemarrhenae Rhizoma, Lycii Radicis Cortex, Angelicae Gigantis Radix, Poria Sclerotium, Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber, Rehmanniae Radix Recens, Gardeniae Fructus, Phellodendri Cortex, Platycodonis Radix, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	19.41
2	Galgeun-tang (KHP2)	Puerariae Radix, Cinnamomi Ramulus, Ephedrae Herba, Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	12.60
3	Gyejibokryeong-hwan (KHP3)	Cinnamomi Ramulus, Poria Sclerotium, Moutan Radicis Cortex, Paeoniae Radix, and Persicae Semen	11.82
4	Gyeji-tang (KHP4)	Cinnamomi Ramulus, Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	9.75

No	Korean Herbal Prescriptions (KHP)	Composition of Korean medicine	Yield (%)
5	Gwakhyangjeonggi-san (KHP5)	Agastachis Herba, Perillae Folium, Angelicae Dahuricae Radix, Arecae Pericarpium, Poria Sclerotium, Magnoliae Cortex, Atractylodis Rhizoma Alba, Citri Unshius Pericarpium, Pinelliae Tuber, Platycodonis Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zizyphi Fructus, and Zingiberis Rhizoma Recens	12.89
6	Gumiganghwal-tang (KHP6)	Osterici seu Notopterygii Radix et Rhizoma, Saposhnikoviae Radix, Cnidii Rhizoma, Angelicae Dahuricae Radix, Atractylodis Rhizoma, Scutellariae Radix, Rehmanniae Radix Recens, Asiasari Radix et Rhizoma, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	22.76
7	Guibi-tang (KHP7)	Angelicae Gigantis Radix, Longan Arillus, Zizyphi Semen, Polygalae Radix, Ginseng Radix, Astragali Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Poria Sclerotium, Aucklandiae Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	24.30
8	Daeyoung-jeon (KHP8)	Angelicae Gigantis Radix, Rehmanniae Radix Preparata, Lycii Fructus, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Eucommiae Cortex, Achyranthis Radix, and Cinnamomi Cortex	27.57
9	Saengmaek-san (KHP9)	Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber, Ginseng Radix, and Schisandrae Fructus	26.58
10	Socheongryong-tang (KHP10)	Ephedrae Herba, Paeoniae Radix, Schisandrae Fructus, Pinelliae Tuber, Asiasari Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma, Cinnamomi Ramulus, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	21.70

2) 실험동물 및 사육환경

실험동물은 Sprague-Dawley계 흰쥐(수컷, 몸무게 240 ~ 260 g, 8주령)를 라온바이오 (Gyeonggi province, Korea)로부터 구매하여 먹이와 물을 자유롭게 섭취하면서, 일주일 동안 실험실 환경(온도: $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 빛: 07:00-19:00)에 적응한 후 실험에 사용하였다. 모든 실험절차는 경희대학교 동물윤리위원회의 승인 [KHUASP(SE)-16-143]과 animal welfare guidelines을 준수하였다.

3) 시약 및 기기

(1) 시약

연구에 사용된 sodium chloride (NaCl), potassium chloride (KCl), magnesium sulfate (MgSO_4), potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4), calcium chloride (CaCl_2), sodium bicarbonate (NaHCO_3), glucose, 암로디핀 (amlodipine besylate) 등은 시그마 알드리치(Mo, USA) 제품을 구입하여 사용하였다.

(2) 기기

시료의 추출 및 건조에는 Rotary vacuum evaporator (EYELA Co., Japan), freeze-dryer (Ilshin Lab, Korea)을 사용하였고, 혈관 장력 측정에는 Isometric force transducer (Grass instrument Co., USA), Powerlab data acquisition system (ADI instrument Co., Australia)을 사용하였다.

2. 실험방법

1) 혈관 절편 제작

흰쥐를 경추탈골법(Cervical dislocation)으로 희생시킨 후 흉부대동맥을 분리하고, 분리된 흉부대동맥은 생리활성 유지를 위해 95% O_2 , 5% CO_2 혼합 가스로 포화시킨 37°C Krebs-

Henseleit buffer (composition, mM: NaCl, 118.0; KCl, 4.7; MgSO_4 , 1.2; KH_2PO_4 , 1.2; CaCl_2 , 2.5; NaHCO_3 , 25.0; and glucose, 11.1; pH 7.4)에 넣고, 대동맥에 연결된 지방 조직을 제거한 후 약 2mm 길이의 혈관 절편으로 만들어 준비하였다.

isometric force transducer를 이용하여 혈관 장력 (isometric tension)을 측정하였고, 장력의 변화는 Powerlab 과 Lab Chart software (version 8.0)로 기록하였다. 혈관 절편은 37°C 10 ml의 KH buffer가 담긴 organ bath에서 안정화시킨 후 장력을 증가시켜 약 1.2 g의 장력에서 20분마다 신선한 용액으로 교체하며 다시 적용시킨 다음 실험을 진행하였다.

2) KCl로 유도된 혈관 수축 후 처방 추출물에 의한 혈관 이완 효능 평가

처방 추출물의 혈관이완 효능을 확인하기 위하여 KCl (60 mM)을 organ bath에 처리하여 혈관 절편을 최대 수축시킨 후 처방 추출물을 혈관 장력이 안정화되는 약 10 ~ 15분마다 농도별로 10-1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 투여하여 이완율을 확인하였다.

3) KCl로 유도된 혈관 수축 후 암로디핀과 병용투여에 의한 처방 추출물의 혈관 이완 효능 평가

처방 추출물과 암로디핀의 병용투여에 의한 상호작용을 조사하기 위하여 10종 처방 중 이완 또는 수축 결과가 가장 큰 2종 처방을 선정하여 각각 평가하였다. KCl (60 mM)을 organ bath에 처리하여 혈관 절편을 최대 수축시킨 후 암로디핀 10 μg 을 투여하여 이완시키고, 처방 추출물을 약 10 ~ 15분마다 농도별로 10-1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 투여하여 병용투여에 의한 상호작용을 확인하였다.

4) 혈관 이완율 계산식

홍부대동맥 혈관 절편을 KCl로 수축 후 처방 추출물 처리에 의한 혈관 이완율(%) 계산식은 다음과 같다.

$$\text{Percentage of vasorelaxation (\%)} \\ = \{[(a - c) - (b - c)] / (a - c)\} \times 100$$

a는 KCl로 유도된 최대 장력, b는 처방 추출물 처리 후 장력, c는 KCl 투여 전 대동맥 절편의 기본 장력을 의미한다.

5) 통계처리

실험에서 얻어진 결과는 평균(mean) ± 평균의 표준오차 (standard error of mean; SEM)로 표시하였다. 실험 결과의

유의성 검증은 SPSS statistical analysis software (version 23.0; SPSS Inc., USA)를 이용하였으며, 실험결과는 Student's T-test를 통하여 p-value가 0.05 (95%) 이하인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. KCl로 수축된 홍부대동맥 절편에 대한 10종 처방 추출물의 혈관 이완 효과 (Table 2)

Table 2. Vascular tension variations of Korean Herbal Prescriptions on KCl (60 mM) pre-contracted rat aortic rings.

Sample	Relaxation (%)				
	Korean Herbal Prescriptions ($\mu\text{g/ml}$)				
	10	30	100	300	1000
Control	0.0±0.6	0.5±1.1	1.0±1.7	1.5±2.2	2.1±2.2
KHP1	0.0±0.0	0.0±0.8	0.5±1.0	3.5±1.0	13.7±1.2**
KHP2	-2.0±0.8**	-3.0±1.4**	-3.2±0.9**	0.0±2.1	9.5±4.6**
KHP3	-1.5±2.0	-2.2±1.8*	-3.5±2.3**	-4.2±2.6**	1.2±1.5
KHP4	-2.0±0.0**	-2.0±1.1**	-2.0±1.1*	0.7±1.5	17.2±1.8**
KHP5	-2.0±0.0**	-2.0±0.8**	-2.7±2.5*	-2.0±2.4*	8.0±2.1**
KHP6	-1.2±0.5*	-2.2±1.2**	-1.7±0.9*	-0.7±1.5	3.5±1.2
KHP7	0.8±0.0	1.7±0.5	1.5±0.9	1.4±1.8	1.2±2.2
KHP8	-0.5±1.0	0.2±1.7	1.0±1.6	3.2±1.2	10.5±1.7**
KHP9	-1.0±0.8	-0.7±0.9	-0.5±1.0	1.0±0.8	6.0±4.0
KHP10	-2.5±0.5**	-3.7±0.9**	-5.7±0.9**	-5.2±2.7**	7.5±3.6*

Notes: Values are expressed as mean ± SEM (n = 4). *P < 0.05, **P < 0.01 vs control.

1) 加味逍遙散, Gamisoyo-san (KHP1)

加味逍遙散 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 13.7±1.2%로 유의하게 이완되었다.

2) 葛根湯, Galgeun-tang (KHP2)

葛根湯 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 저농도에서 수축되는 경향을 보이다가 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 9.5±4.6%로 유의하게 이완되었다.

3) 桂枝茯苓丸, Gyejibokryeong-hwan (KHP3)

桂枝茯苓丸 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 저농도에서 수축되는 경향을 보이다가 300 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 -4.2±2.6%로 유의하게 최대 수축되었다.

4) 桂枝湯, Gyeji-tang (KHP4)

桂枝湯 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 저농도에서 수축되는 경향을 보이다가 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 17.2±1.8%로 유의하게 이완되었다.

5) 藿香正氣散, Gwakhyangjeonggi-san (KHP5)

藿香正氣散 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 저농도에서 수축되는 경향을 보이다가 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 8.0±2.1%로 유의하게 이완되었다.

6) 九味羌活湯, Gumiganghwal-tang (KHP6)

九味羌活湯 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 저농도에서 수축되다가 고농도에서 이완되는 경향을 보였다.

7) 歸脾湯, Guibi-tang (KHP7)

歸脾湯 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 유의한 수축 또는 이완 효과는 보이지 않았다.

8) 大營煎, Daeyoung-jeon (KHP8)

大營煎 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $10.5 \pm 1.7\%$ 로 유의하게 이완되었다.

9) 生脈散, Saengmaek-san (KHP9)

生脈散 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 유의한 수축 또는 이완 효과는

보이지 않았다.

10) 小青龍湯, Socheongryong-tang (KHP10)

小青龍湯 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 KCl로 수축된 혈관 절편은 저농도에서 수축되는 경향을 보이다가 1000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 $7.5 \pm 3.6\%$ 로 유의하게 이완되었다.

2. KCl로 수축된 흥부대동맥 절편에 대한 암로디핀과 병용투여에 의한 2종 처방 추출물의 혈관 이완 효과 (Figure 1)

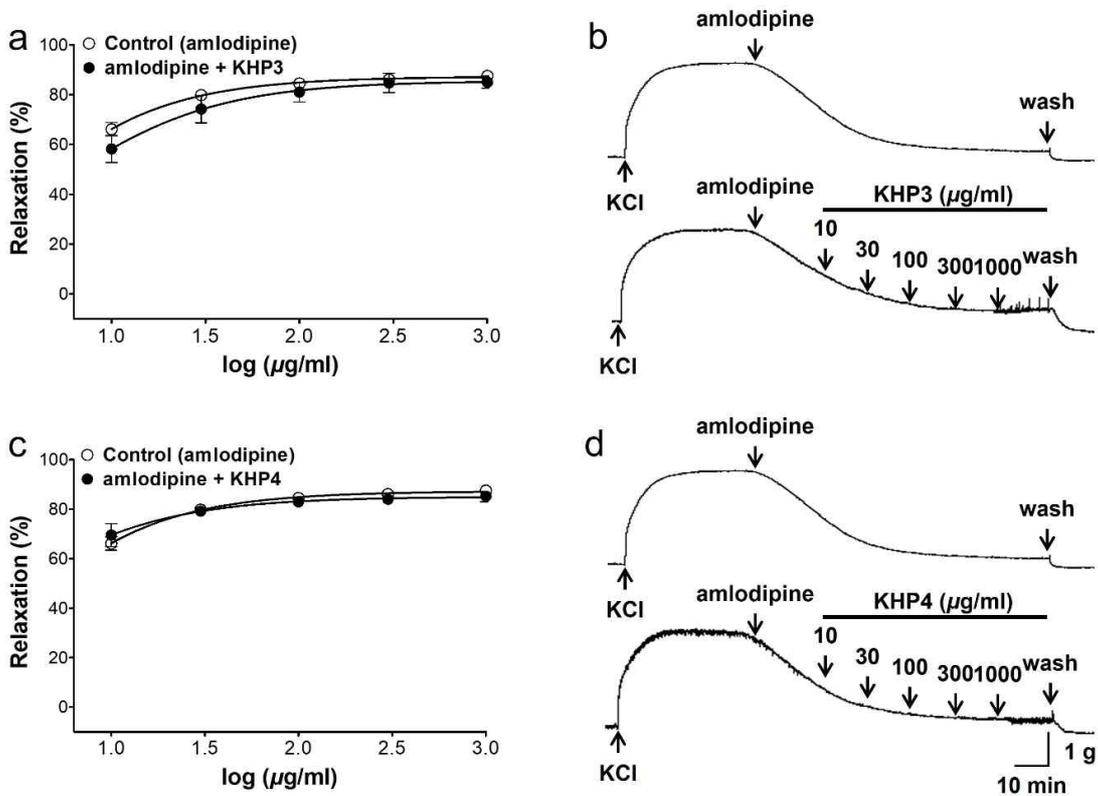


Figure 1. Vasorelaxant effect (a and c) and representative trace (b and d) of Korean Herbal Prescriptions (KHP3 and KHP4) treatment after amlodipine pretreatment (control) on KCl (60 mM)-precontracted rat thoracic aortas. Data are presented as mean \pm SEM (n = 4-6).

1) 암로디핀과 桂枝茯苓丸 (KHP3)

KCl로 수축된 흥부대동맥 절편은 암로디핀 투여 후 이완되었다. 桂枝茯苓丸 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 혈관 절편은 유의한 수축 또는 이완 효과는 보이지 않았다. 桂枝茯苓丸 처방 추출물 단독 투여에서는 유의한 수축효과를 보였으나, 암로디핀과의 병용투여에서는 암로디핀의 효과에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

2) 암로디핀과 桂枝湯 (KHP4)

KCl로 수축된 흥부대동맥 절편을 암로디핀을 투여하여 이완시키고, 桂枝湯 처방 추출물을 농도별 (10-1000 $\mu\text{g/ml}$)로 투여한 결과 혈관 절편은 유의한 수축 또는 이완 효과는 보이지 않았다. 桂枝湯 처방 추출물 단독 투여에서는 유의한 이완효과를 보였으나, 암로디핀과의 병용투여에서는 암로디핀의 효과에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

IV. 고 찰

심혈관계 질환은 전세계적으로 주요한 사망원인 중 하나이며, 빈도가 높은 질환 중 하나인 고혈압 치료를 위해 양방 치료제는 꾸준히 개발되고 있다. 하지만, 양방 고혈압 치료제는 높은 치료율에도 불구하고 어지러움, 빈맥, 부정맥, 소화기 장애 등 다양한 부작용이 나타나고 있다⁸⁾. 따라서 전통적으로 안전성이 검증된 한의약 처방의 혈관이완 효과와 양방 고혈압 치료제와의 병용투여에 대한 연구를 통해 고혈압 치료의 보조요법에 대해 조사해보고자 하였다.

심장에서 혈액을 뿜어내는 심박출량이 증가하거나 말초혈관 저항이 증가하면 혈압이 상승하게 된다. 혈관 저항은 혈관자체의 특성이나 외부 인자들에 의해서 발생되고 이는 고혈압을 초래한다. 혈관평활근과 혈관내피세포는 여러 기전을 통해 혈관의 수축과 이완에 중요한 역할을 하고 있다. 혈관평활근의 수축과 이완에는 Ca^{2+} 이 중요한 역할을 담당하고 있다. KCl의 투여는 세포외 K^+ 의 증가로 전압 의존성 칼슘 채널(VDCC, voltage-dependent Ca^{2+} channels)을 활성화시키고, 세포내로 Ca^{2+} 이 유입되어 혈관은 수축하게 된다⁹⁾.

加味逍遙散은 〈內科摘要〉출전의 처방으로, 芍藥, 白朮, 知母, 地骨皮, 當歸, 茯苓, 麥門冬, 生地黃, 梔子, 黃柏, 桔梗, 甘草로 구성된 처방이다. 加味逍遙散은 전통적으로 婦人이 血虛로 煩熱이나 潮熱이 있고 盜汗이 나며 虛勞와 같이 痰이 끓으면서 嗽가 나는 증상 등을 치료하는 처방으로, 월경통, 불면증, 불안 등의 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 加味逍遙散은 항스트레스, 항우울, 항산화, 항염 효과에 대해 보고되었다¹⁰⁾. 加味逍遙散의 고혈압 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 연구 결과에서 유의한 이완효과를 보여주어 추후 심화기전연구가 필요할 것으로 보인다.

葛根湯은 〈傷寒論〉출전의 처방으로, 葛根, 桂枝, 麻黃, 芍藥, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 葛根湯은 전통적으로 太陽陽明에 無汗惡風, 發熱惡寒, 頭痛項背腰強, 目痛鼻乾, 不眠 등의 증상을 치료하는 처방으로, 감기, 독감, 발열 등의 치료에 널리 사용되어 왔다. 최근 연구에서 항바이러스, 항염, 면역조절 활성 등 다양한 약리활성이 보고되었다¹¹⁾. 葛根湯의 고혈압 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 연구 결과에서 유의한 이완효과를 보여주어 추후 심화기전연구가 필요할 것으로 보인다.

桂枝茯苓丸은 〈金匱要略〉출전의 처방으로, 桂枝, 茯苓, 牡丹皮, 芍藥, 桃仁으로 구성된 처방이다. 桂枝茯苓丸은 전통적으로 婦人의 少腹에 宿塊로 인한 腹痛拒按, 癥塊, 漏下不止 등의 증상을 치료하는 처방으로, 갱년기 증후군 환자의 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 당뇨병, 신장병, 고지혈, 뇌허혈, 암 등의 치료에 대한 여러 약리활성이 보고되었다¹²⁾. 桂枝茯苓丸의 고혈압 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 연구 결과에서 유의한 수축효과를 보였으나, 암로디핀과의 병용투여에서는 유의미한 영향을 미치지 않았다.

桂枝湯은 〈傷寒論〉출전의 처방으로, 桂枝, 芍藥, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 桂枝湯은 전통적으로 太陽病에서 頭痛, 發熱, 汗出, 惡風 등의 증상을 치료하는 처방으로, 감기, 두통, 발열 등의 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 체장세포 손상, 당뇨병, 염증 등의 치료에 대한 약리활성이 보고

되었다¹³⁾. 桂枝湯의 고혈압 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 연구 결과에서 유의한 이완효과를 보였으나, 암로디핀과의 병용투여에서는 유의미한 영향을 미치지 않았다.

藿香正氣散은 〈太平惠民和劑局方〉출전의 처방으로, 藿香, 紫蘇葉, 白芷, 大腹皮, 茯苓, 厚朴, 白朮, 陳皮, 半夏, 桔梗, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 藿香正氣散은 전통적으로 解表化濕, 理氣和中的 효능으로, 설사가 두드러진 과민성 대장 증후군 등의 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 알리지, 호흡기계, 심혈관계 질환과 세균 감염 등의 치료에 대한 효과가 보고되었다¹⁴⁾. 藿香正氣散 추출물이 Nitric oxide (NO) 활성을 통해 세포내로 Ca^{2+} 의 유입을 차단하여 토끼의 경동맥 절편 고리를 이완시킨다고 보고하였고¹⁵⁾, 본 연구 결과에서도 유의한 이완효과를 보여주었다.

九味羌活湯은 〈素問病機氣宜保命集〉출전의 처방으로, 羌活, 防風, 川芎, 白芷, 蒼朮, 黃芩, 生地黃, 細辛, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 九味羌活湯은 전통적으로 發汗祛濕, 清裏熱의 효능으로, 감기와 염증성 질환 등의 치료에 자주 사용되어 왔다. 최근 연구에서 NF- κ B의 발현을 억제하여 대식세포에 대한 항염 효과 및 항알리지 효과가 보고되었다¹⁶⁾. 九味羌活湯의 고혈압 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 연구 결과에서 약간 수축하다 이완되는 경향을 보여주었다.

歸脾湯은 〈濟生方〉출전의 처방으로, 當歸, 龍眼肉, 酸棗仁, 遠志, 人參, 黃芪, 白朮, 茯苓, 木香, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 歸脾湯은 전통적으로 益氣補血, 健脾養心の 효능으로, 기억상실증, 기억력저하, 건망증 등의 치료에 수백 년 동안 사용되어 왔다. 최근 연구에서 알츠하이머병에서 기억장애 개선, 신경보호효과, 피로 감소, 항산화 작용 등의 약리활성이 보고되었다¹⁷⁾. 발효 歸脾湯에서 안지오텐신 전환효소 억제 활성을 통한 고혈압 치료제로서의 가능성을 보고하였으나¹⁸⁾, 본 연구 결과에서 유의한 효과는 보이지 않았다.

大營煎은 〈景岳全書〉출전의 처방으로, 當歸, 熟地黃, 枸杞子, 甘草, 杜仲, 牛膝, 肉桂로 구성된 처방이다. 大營煎은 전통적으로 眞陰虧損, 婦人經遲血少, 腰膝筋骨疼痛, 心腹疼痛 등의 증상을 치료하는 처방으로, 갱년기 증후, 내분비 기능장애, 폐경기 관절염 등의 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 노년기 및 폐경기로 인한 골다공증 예방과 치료¹⁹⁾, 갑상선기능저하증 치료 효과²⁰⁾에 대한 약리활성이 보고되었다. 大營煎의 고혈압 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 연구 결과에서 유의한 이완효과를 보여주어 추후 심화기전연구가 필요할 것으로 보인다.

生脈散은 〈內外傷辨惑論〉출전의 처방으로, 麥門冬, 人參, 五味자로 구성된 처방이다. 生脈散은 전통적으로 益氣生津, 斂陰止汗의 효능으로, 호흡기 점막에 수분을 공급하여 마른기침 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 방사선 부작용으로 인한 폐섬유증 기침 치료, 위장관 운동성 조절 등의 약리활성이 보고되었다²¹⁾. 生脈散 추출물은 고용량에서 쥐의 혈압을 낮춰 주었고 용량 의존적으로 뇌혈류를 증가시킨다고 보고하였으나²²⁾, 본 연구 결과에서 유의한 효과는 보이지 않았다.

小青龍湯은 〈傷寒論〉출전의 처방으로, 麻黃, 芍藥, 五味子, 半夏, 細辛, 乾薑, 桂枝, 甘草로 구성된 처방이다. 小青龍湯은 전통적으로 解表化飲, 止咳平喘의 효능으로, 감기, 기관지 천식, 알리지 비염 등의 치료에 많이 사용되어 왔다. 최근 연구에서

항알러지, 항천식, 폐손상 개선 등의 약리활성이 보고되었다²³⁾.小青龍湯 추출물이 phenylephrine (PE)로 수축된 쥐의 흉부대동맥 절편에서 유의한 혈관이완 효과를 보고하였고, 본 연구 결과에서도 유의한 이완효과를 보여주어 추후 심화기전 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서 살펴본 바와 같이 10종의 전통 한의약 처방 중 일부는 혈관을 수축 또는 이완시키는 효능을 보여주었고, 10종 처방 중 수축결과가 가장 큰 桂枝茯苓丸과 이완효과가 가장 큰 桂枝湯 2종 처방은 암로디핀과의 병용투여에서 암로디핀의 효능에 영향을 미치지 않았다. 따라서 桂枝茯苓丸과 桂枝湯은 본 실험의 농도에서 칼슘채널 차단을 통한 암로디핀의 혈관이완 기전에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 판단된다.

고혈압 치료제로서의 개발을 위해서는 다양한 기전연구가 필요하다. 본 연구에서는 KCl로 수축된 흉부대동맥 절편에 대한 단순한 이완 효능만 평가한 것으로 10종 처방의 유의한 이완을 또한 현저히 크지 않았다. 하지만 이러한 결과를 바탕으로 한의약 처방의 혈관 이완 및 양약과의 병용투여를 통한 고혈압 치료의 방향을 제시하는데 유용한 자료가 될 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 한국한의학연구원에서 제공받은 표준화된 10종의 전통 한의약 처방 추출물에 대해 KCl로 수축된 흰쥐 흉부대동맥 절편에 대한 혈관이완 효능 및 암로디핀과의 병용투여 연구를 진행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 加味逍遙散, 葛根湯, 桂枝湯, 藿香正氣散, 大營煎, 小青龍湯 처방 추출물은 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 유의한 혈관이완 효과를 보여주었다.
2. 桂枝茯苓丸 처방 추출물은 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 혈관 절편을 유의하게 수축시켰다.
3. 九味羌活湯, 歸脾湯, 生脈散 처방 추출물은 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 유의한 수축 또는 이완 효과는 보이지 않았다.
4. 암로디핀과 桂枝茯苓丸, 桂枝湯 처방 추출물의 병용투여에서 암로디핀의 효과에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

감사의 글

이 연구는 한국한의학연구원(KIOM)의 '한약-약물 상호작용 평가(K16252)' 연구비지원에 의한 결과임.

References

1. Yang Y-J, Park J-H. The Study on Hypertension Cure Rate Management Centering around Wellness Local Community: With GwangJu as a Central Figure. *Journal of Korea Entertainment Industry Association*. 2021;15(8):351-61. DOI: 10.21184/JKEIA.2021.12.15.8.351
2. Ahn KT, Jin S-A, Jeong J-O. Diagnosis and Treatment of Hypertension: Based on the Guidelines of the Korean Society of Hypertension. *Journal of the Korean Neurological Association*. 2019;37(2):123-34. DOI: 10.17340/JKNA.2019.2.2
3. Kim HC. Prevalence and management of hypertension in Korean adults. *Journal of the Korean Medical Association*. 2022;65(10):633-9. DOI: 10.5124/JKMA.2022.65.10.633
4. Jung M. Prevention and Management of Hypertension in Young Adults with Hypertension. *Public Health Weekly Report*. 2022;15(36):2529-37. DOI: 10.56786/PHWR.2022.15.36.2529
5. Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nat Plants*. 2017;3. DOI: 10.1038/NPLANTS.2017.109
6. Li C, Jia W, Yang J, Cheng C, Olaleye OE. Multi-compound and drug-combination pharmacokinetic research on Chinese herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;43(12):3080-95. DOI: 10.1038/S41401-022-00983-7
7. Xue Z, Li Y, Zhou M, Liu Z, Fan G, Wang X, Zhu Y, Yang J. Traditional Herbal Medicine Discovery for the Treatment and Prevention of Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Pharmacol*. 2021;12. DOI: 10.3389/FPHAR.2021.720873
8. Kim H, Seo C, Shin H, Hong M, Yoon J, Ahn Y, Eun S, Lee Y, Lee H, Kang D. Screening Herbal Decoction of the Vascular Relaxation in Korean Medicine. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2018; 31(1):43-56. UCI: I410-ECN-0102-2018-500-004092986
9. Lee KJ, Kim KW, Heo HS, Ham IH, Lee MH, Kim BJ, Bu YM, Kim HC, Choi HY. Vasorelaxant Effect of *Prunus yedoensis* leaf on Rat Aortic Rings. *The Korea Journal of Herbology*. 2013;28(4):63-9. UCI: I410-ECN-0102-2014-500-001917239
10. Jin SE, Kim OS, Yoo SR, Seo CS, Kim Y, Shin HK, Jeong SJ. Anti-inflammatory effect and action mechanisms of traditional herbal formula Gamisoyosan in RAW 264,7 macrophages. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1). DOI: 10.1186/S12906-016-1197-7
11. Jeong SJ, Yoo SR, Kim OS, Seo CS, Shin HK.

- Antioxidant and antiadipogenic activities of galkeun-tang, a traditional korean herbal formula. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/763494
12. Jeong SJ, Lim HS, Seo CS, Jin SE, Yoo SR, Lee N, Shin HK. Anti-inflammatory actions of herbal formula Gyejibokryeong-hwan regulated by inhibiting chemokine production and STAT1 activation in HaCaT cells. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(3):425-34. DOI: 10.1248/BPB.B14-00660
 13. Yoo SR, Kim Y, Lee MY, Kim OS, Seo CS, Shin HK, Jeong SJ. Gyeji-tang water extract exerts anti-inflammatory activity through inhibition of ERK and NF- κ B pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1). DOI: 10.1186/S12906-016-1366-8
 14. Jeong SJ, Kim OS, Yoo SR, Seo CS, Kim Y, Shin HK. Anti-inflammatory and antioxidant activity of the traditional herbal formula Gwakhyangjeonggi-san via enhancement of heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages. *Mol Med Rep.* 2016; 13(5):4365-71. DOI: 10.3892/MMR.2016.5084
 15. Koo C-M, Sun J-K, Kim H-H, Nam C-G. Effects of GwakHyangJungGiSan on the Arterial Contraction in Rabbit. *The Journal of Internal Korean Medicine.* 2003;24(2):260-8. <https://www.jikm.or.kr/journal/view.php?number=384>
 16. Lee MY, Seo CS, Shin IS, Ha H, Kim JH, Cho JW, Huh JI, Shin HK. Toxicological evaluation of Gumiganghwaltang aqueous extract in CrI:CD (SD) rats: 13 weeks oral gavage studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012;62(3):553-60. DOI: 10.1016/J.YRTPH.2011.11.009
 17. Lee MY, Seo CS, Kim YB, Shin HK. Safety assessment of Guibi-tang: Subchronic toxicity study in CrI:CD SD rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;73(2): 485-93. DOI: 10.1016/J.YRTPH.2015.09.030
 18. Liang C, Yun N-Y, Jung S-W, Kim D-S, Ma J-Y. Analysis of the Components of Guibitang and Fermented Guibi-tang and their Ability to Inhibit Angiotensin-converting Enzyme. *The Korean Society of Pharmacognosy.* 2011;17(4):363-6. <https://koreascience.kr/article/JAKO201111436239906.page>
 19. Kim KW, Kim SC, Seo B Il, Kim SH. A Study on the Effects of Daeyoungjeon on Ovariectomized Osteoporosis of Rats. *The Korea Journal of Herbology.* 1998;13(1):59-81. UCI: I410-ECN-0102-2009-510-008069860
 20. Kim D, Choi J, Kim C, Cho C. The effects of Daeyoungjeon (DYJ) on the hypothyroidism in rats. *The Korea Journal of Herbology.* 2007;22(4):35-43, UCI: I410-ECN-0102-2009-510-008676609
 21. Bhang YH, Kim K Il, Kim J, Ahn J, Jung HS, Yang C, Ko SJ, Bu Y, Park JW, Park KS, Jung HJ, Lee JH, Lee BJ. Efficacy and safety of Ojeok-san plus Saengmaek-san for gastroesophageal reflux-induced chronic cough: protocol for a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2020;21(1). DOI: 10.1186/S13063-019-4030-Z
 22. Sin D-C, Kim Y-G, Han J-H, Mun G, Kim J-S. Effect of SAENGMAEKSAN extract on blood pressure and regional cerebral blood flow. *The Journal of Internal Korean Medicine.* 1997;18(2):167-76. <https://kiss.kstudy.com/DetailOa/Ar?key=52754676>
 23. Jin SE, Ha H, Seo CS, Shin HK, Jeong SJ. Expression of Cytochrome P450s in the Liver of Rats Administered with Socheongryong-tang, a Traditional Herbal Formula. *Pharmacogn Mag.* 2016;12(47): 211-8. DOI: 10.4103/0973-1296.186340