

고혈압 치료를 위한 상용하는 한약 처방 10종의 혈관이완 평가

김범정*#

경희사이버대학교 한방건강관리학과

Evaluation of Vasodilative Effects on 10 Traditional Herbal Formulas for Treatment of Hypertension

Bumjung Kim*#

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

ABSTRACT

Objectives : Hypertension (high blood pressure), one of the world's major chronic diseases, has a high mortality rate due to its high prevalence and complications, but its control rate is low. The proper management and control through appropriate exercise, diet management, and optimal drug choice can reduce the risk of death from hypertension. Although various antihypertensive drugs are used to treat hypertension, they also have numerous adverse effects. Alongside increased interest in the use of Traditional Herbal Formulas (THF) for hypertension treatment, the purpose of this study was to examine the vasodilative effects of 10 THF in the rat thoracic artery pre-contracted by potassium chloride (KCl).

Methods : THF were extracted with distilled water for 2 hours. The rat thoracic artery was suspended and contracted by KCl in the organ bath which contained 10 ml Krebs Henseleit (KH) buffer. THF extracts were added in a dose-dependent increase (10-1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) to examine vasodilative effects. The vasodilative effects produced by THF were expressed as the percentage in response to KCl-induced contraction.

Results : Among the 10 THF, Banhasasim-tang, Buhnsimgieum, Sagunja-tang, and Samul-tang showed vasodilative effects. And, Sipjeondaebo-tang, Ssanghwa-tang, Ojeok-san, Onkyung-tang, Yongdamsagan-tang, and Hyangsayukgunja-tang showed no significant vasodilative effects. Also, in co-administration with amlodipine, Banhasasim-tang showed higher vasodilative effects than amlodipine alone, and Buhnsimgieum showed greater vasodilative effects at low concentrations, but inhibited amlodipine's vasodilative effects at high concentrations.

Conclusion : As a result of these studies, they will be expected to provide useful data to establish guidelines of combined administration of THF and western antihypertensive drugs for the treatment of hypertension.

Key words : Traditional Herbal Formulas, Korean Herbal Formulas, amlodipine, hypertension, vasorelaxation

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

· Tel: +82-2-3299-8535
· Received : 23 April 2024

· Fax: +82-2-3299-8889
· Revised : 26 April 2024

· E-mail: oripharm@khcu.ac.kr
· Accepted : 25 May 2024

I. 서론

전 세계 주요 만성질환 중 하나인 고혈압(hypertension, high blood pressure)은 높은 유병률과 합병증으로 인해 사망률은 매우 높지만 관리율은 낮은 질환이다. 고혈압은 관상동맥질환과 뇌졸중(뇌경색, 뇌출혈), 심부전, 신부전, 말초혈관질환 등 다양한 합병증을 일으킬 수 있다. 전 세계적으로 18세 이상 성인 남성의 4명 중 1명, 여성의 5명 중 1명이 고혈압을 앓고 있는 것으로 나타났다¹⁾. 심뇌혈관질환의 가장 큰 위험요인 중 하나인 고혈압을 적절하게 관리하고 조절하면 그로 인한 사망의 위험을 줄일 수 있다.

1988년 미국의 고혈압 가이드라인 합동재정위원회(Joint National Committee, JNC)에서 수축기혈압 140 mmHg 이상, 또는 이완기혈압(확장기혈압) 90 mmHg 이상인 경우를 고혈압으로 정의하고 있으며, 정상 혈압은 수축기 혈압과 이완기 혈압이 모두 120 mmHg과 80 mmHg 미만일 때로 정의한다. 고혈압 전단계는 2003년 JNC 7에서 처음 제시되었고, 수축기혈압 120-139 mmHg와 이완기혈압 80-89 mmHg 범위의 혈압을 지칭하고 있다. 고혈압 전단계는 질환 단계를 의미하지는 않지만, 관리를 하지 않으면 2~4년에 20% 이상이 고혈압으로 넘어갈 가능성이 큰 단계로서 생활습관의 개선과 적절한 운동, 식단 관리 등을 통한 노력이 강조된다²⁾.

합병증이 없는 경증 고혈압 환자는 우선 생활습관 개선을 3~6개월 시행한다. 중등도 이상의 고혈압 환자나 표적장기 손상과 합병증이 동반되면 처음부터 약물치료와 생활요법을 동시에 시행하도록 권고한다. 베타차단제(beta blockers, BB)는 심부전이나 급성심근경색 등 관상동맥 질환을 앓은 고혈압 환자에서 우선적으로 고려된다. 칼슘통로차단제(calcium channel blockers, CCB)는 고혈압을 동반한 만성안정형 협심증 환자 치료에 효과적이다. 안지오텐신전환효소억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)는 급성 심근경색 후 심부전의 진행을 늦추고 환자의 생명연장에 도움이 된다. 고령자의 수축기 고혈압에는 thiazide계 이뇨제(diuretics, DU)와 dihydropyridine계 칼슘길항제를 권고한다. 이뇨제와 베타차단제, 이뇨제와 안지오텐신전환효소억제제, 이뇨제와 안지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker, ARB), 안지오텐신전환효소억제제와 칼슘길항제 등이 현재 병용요법으로 널리 사용되고 있다³⁾.

‘한의표준임상진료지침’에 고혈압은 한의학에서 병명은 없지만 肝陽上亢, 眩暈, 頭痛 등의 병증에 속하며, 肝陽上亢, 濕痰, 瘀血, 陰虛, 氣虛 등에서 기인하는 것으로 보고 있다. ‘한방순환신경내과학’에 따르면 ① 肝陽上亢, ② 肝腎陰虛, ③ 濕痰內阻, ④ 氣虛, ⑤ 瘀血內阻의 5가지 증후를 변증진단으로 분류한다. 양방 고혈압 치료제는 우수한 혈압 강하효과를 나타내지만 여러 가지 부작용을 일으키기도 한다. 베타차단제는 운동능력 감소, 피로감, 졸음 유발, 기관지 수축 등을 일으켜 천식 환자는 특히 주의해야 한다. 칼슘통로차단제는 기립성 저혈압, 역류성 식도염 등을 유발할 수 있다. 안지오텐신전환효소억제제는 체내 브래디키닌(bradykinin)의 증가로 인해 기침이 많이 생길 수 있다. 이뇨제는 저칼륨혈증, 피곤, 근육통, 대사장애 등의 부작용이 나타날 수 있다⁴⁾. 이러한 양방 고혈압 치료제의 부작용을 줄이고 치료 효과의 상승을 위하여 한약과 양약 간의

상호작용에 대한 연구가 필요하다.

고혈압 치료를 위한 한약의 치료 효과에 대해 살펴보면 단일 한약재로 안지오텐신전환효소 활성 억제, 심방나트륨이노펩티드(atrial natriuretic peptide, ANP) 감소를 보여주는 약재가 많았으며, 한약처방의 경우 강압효과 외에 에피네프린의 함량 감소, 알도스테론의 함량 감소, 도파민의 함량감소, 심박수 감소 등의 치료 효과를 보이는 처방이 많았다⁴⁾. 한약재와 양방 고혈압 치료제와의 상호작용에 대한 선행연구들을 살펴보면, 人蔘, 紅花, 厚朴, 大薊, 黃芩, 五味子, 苦參, 胡椒, 薑黃, 銀杏葉, 燈心草, 골든셀(Goldenseal) 등은 병용투여 시 양방 혈압약의 생체 이용률을 높여 혈압 강하 효과를 지속시켜 주었다⁵⁾.

고혈압은 대표적인 만성질환으로 국민 건강과 의료비용에 큰 영향을 미친다. 고혈압 치료를 위해 항고혈압약 복용과 함께 다양한 병행 요법이 시행되고 있으며, 한약 복용을 통한 고혈압 관리의 필요성이 대두되고 있다. 한약과 양약을 함께 복용하는 것이 치료 기간을 앞당기고 약효의 상승 작용도 있지만, 약물 상호작용에 의한 커다란 부작용도 야기할 수 있기 때문에, 병용투여에 대한 심층적인 연구가 필요하다. 이에 본 연구는 KCI로 수축을 유도한 혈관절편에 대하여 대전 한국한의학연구원으로부터 상용하는 전통 한약 처방 10종을 분양받아 혈관이란 활성을 평가하고, 2종 처방과 양방 고혈압 치료제와의 병용투여에 대한 유의한 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

1) 시료 준비 및 제조

본 연구에서 사용된 10종의 한약 처방 추출물(Traditional Herbal Formulas, THF)은 대전 한국한의학연구원(Daejeon, Korea)에서 제공받았다. 전탕추출법에 의해 시험물질을 추출하였으며, 시료의 10배의 증류수를 첨가하여 100℃에서 2시간 환류냉각 추출하였다. 시료의 추출물은 여과지를 이용하여 여과하고 회전 감압농축기로 농축한 후 동결 건조하여 분말로 제조하여 실험에 사용하였다. 처방 분말 0.1 g을 취하여 Krebs Henseleit (KH) buffer 1 ml에 녹인 후 초음파 처리를 통하여 충분히 용해시킨 후 실험에 사용하였다. 10종 처방 추출물의 추출 수율은 Table 1과 같다.

2) 실험동물 및 사육환경

실험에 사용된 실험동물은 무균환경에서 사육된 8주령 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(240-260 g) 24마리를 라온바이오(Gyeonggi province, Korea)로부터 구매하여 사용하였다. 경희대학교 한의과대학 동물실험실에서 물과 사료는 자유로이 공급하였으며, 07:00-19:00의 빛과 22 ± 2℃의 온도에서 1주간 순화시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물 관리에 관한 모든 사항은 경희대학교 동물실험 윤리위원회의 승인(KHUASP(SE)-16-143)을 얻어 시행하였으며 동물관리 규정을 준수하였다.

Table 1. The composition and yield of 10 kinds of Traditional Herbal Formulas.

No	Traditional Herbal Formulas (THF)	Composition of Traditional Herbal Formulas	Yield (%)
1	Banhasasim-tang (THF1)	Pinelliae Tuber, Scutellariae Radix, Ginseng Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma, Coptidis Rhizoma, and Zizyphi Fructus	14.99
2	Bunsimgieum (THF2)	Perillae Folium, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Pinelliae Tuber, Aurantii Fructus Immaturus, Citri Unshius Pericarpium Immaturus, Citri Unshius Pericarpium, Akebiae Caulis, Arecae Pericarpium, Mori Radicis Cortex, Aucklandiae Radix, Poria Sclerotium, Arecae Semen, Curcumae Rhizoma, Liriopis seu Ophiopogonis Tuber, Platycodonis Radix, Cinnamomi Cortex, Cyperi Rhizoma, Agastachis Herba, Junci Medulla, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	14.57
3	Sagunja-tang (THF3)	Ginseng Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Poria Sclerotium, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	22.30
4	Samul-tang (THF4)	Angelicae Gigantis Radix, Cnidii Rhizoma, Paeoniae Radix, and Rehmanniae Radix Preparata	33.30
5	Sipjeondaebo-tang (THF5)	Ginseng Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Poria Sclerotium, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Angelicae Gigantis Radix, Cnidii Rhizoma, Paeoniae Radix, Rehmanniae Radix Preparata, Astragali Radix, Cinnamomi Cortex, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	22.96
6	Ssanghwa-tang (THF6)	Paeoniae Radix, Rehmanniae Radix Preparata, Astragali Radix, Angelicae Gigantis Radix, Cnidii Rhizoma, Cinnamomi Cortex, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	25.50
7	Ojeok-san (THF7)	Atractylodis Rhizoma, Ephedrae Herba, Citri Unshius Pericarpium, Magnoliae Cortex, Platycodonis Radix, Aurantii Fructus Immaturus, Angelicae Gigantis Radix, Zingiberis Rhizoma, Paeoniae Radix, Poria Sclerotium, Angelicae Dahuricae Radix, Cnidii Rhizoma, Pinelliae Tuber, Cinnamomi Cortex, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Allii Fistulosi Bulbus	21.00
8	Onkyung-tang (THF8)	Liriopis seu Ophiopogonis Tuber, Angelicae Gigantis Radix, Ginseng Radix, Pinelliae Tuber, Paeoniae Radix, Cnidii Rhizoma, Moutan Radicis Cortex, Anisi Corii Colla, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Evodiae Fructus, Cinnamomi Cortex, and Zingiberis Rhizoma Recens	30.60
9	Yongdamsagan-tang (THF9)	Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma, Bupleuri Radix, Alismatis Rhizoma, Akebiae Caulis, Plantaginis Semen, Poria Sclerotium, Rehmanniae Radix Recens, Angelicae Gigantis Radix, Gardeniae Fructus, Scutellariae Radix, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	18.53
10	Hyangsayukgunja-tang (THF10)	Cyperi Rhizoma, Atractylodis Rhizoma Alba, Poria Sclerotium, Pinelliae Tuber, Citri Unshius Pericarpium, Amomi Fructus Rotundus, Magnoliae Cortex, Amomi Fructus, Ginseng Radix, Aucklandiae Radix, Aipiniae Oxyphyllae Fructus, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Zingiberis Rhizoma Recens, and Zizyphi Fructus	12.95

3) 시약 및 기기

본 실험에 사용된 amlodipine besylate, calcium chloride (CaCl₂), glucose, magnesium sulfate (MgSO₄), potassium chloride (KCl), potassium phosphate monobasic (KH₂PO₄), sodium bicarbonate (NaHCO₃), sodium chloride (NaCl) 등은 Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO, USA)사에서 구입하여 사용하였다.

한약 처방의 추출 및 건조에는 약탕기(Cosmos 660, Incheon, Korea), Rotary vacuum evaporator (EYELA Co., Japan), freeze-dryer (Ilshin Lab, Korea) 등을 사용하였고, 혈관 평활근의 장력 변화 측정에는 Isometric force transducer

(Grass instrument Co., USA), Powerlab data acquisition system (ADI instrument Co., Australia) 등을 사용하였다.

2. 실험방법

1) 혈관절편 제작

흰쥐의 경추를 탈구시켜 순간적으로 희생시키고, 즉시 복강을 열어 흉부 대동맥을 조심스럽게 분리하였다. 분리된 흉부 대동맥은 KH buffer (composition, mM: NaCl, 118.0; KCl, 4.7; MgSO₄, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; CaCl₂, 2.5; NaHCO₃, 25.0; and glucose, 11.1; pH 7.4)에 넣고 주위 지방 조직과

결체조직을 깨끗이 제거한 후 약 2 mm 길이로 횡으로 절단하여 대동맥 고리 절편을 만든다. 95%의 O₂와 5% CO₂를 혼합한 가스가 연속적으로 공급되고 37℃로 유지되는 10 ml의 KH buffer가 담긴 organ bath에 혈관절편을 넣고 안정시킨 다음 실험을 진행하였다. 혈관절편에 약 1.2 g의 안정 장력을 가하여 20분마다 신선한 용액으로 교체하면서 1시간 이상 회복시킨 후 isometric force transducer 장치를 사용하여 Powerlab과 Lab Chart software (version 8.0)에 등장식 장력 변화를 지속적으로 측정하였다.

2) 한약 처방 추출물이 KCl 유도 수축혈관의 이완에 미치는 영향

처방 추출물의 혈관이완 활성을 연구하기 위하여 60 mM KCl 유도 수축혈관에 대하여 각 처방 추출물의 농도별 혈관이완 효과를 관찰하였다. 혈관절편을 최대 수축시킨 후 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 약 10~15분마다 투여하여 이완 정도를 측정하였다.

3) 암로디핀 투여 후 한약 처방 추출물이 KCl 유도 수축혈관의 이완에 미치는 영향

암로디핀과 처방추출물의 병용투여 시 상호작용을 밝히기 위하여 10종 처방 중에서 유의한 이완 효과가 가장 큰 1종과 작은 1종을 선정하여 각각 실험을 진행하였다. 60 mM KCl 유도 수축혈관에 대하여 0.1 µg/ml 암로디핀을 투여 후 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 약 10~15분마다 투여하여 이완 정도를 측정하였다.

4) 혈관이완을 계산식

KCl 유도 수축혈관에 대한 처방 추출물 투여에 의한 혈관이완율(%) 계산식은 다음과 같다.

$$\text{Percentage of vasorelaxation (\%)} = \frac{\{(A - C) - (B - C)\}}{(A - C)} \times 100$$

A는 KCl로 유도된 최대 장력, B는 처방 추출물 처리 후 장력, C는 KCl 투여 전 대동맥 절편의 기본 장력을 의미한다.

5) 통계분석

본 연구에서 수집된 자료들의 통계처리를 위해 통계 프로그램인 SPSS program (version 23.0; SPSS Inc., USA)을 사용하여 평균(mean) ± 평균의 표준오차(standard error of the mean; S.E.M.)를 산출하였다. 대조군과 실험군의 차이에 대한 통계적 유의성 검정은 Student's T-test로 비교하였으며, 통계적 유의수준은 p값이 0.05 (95%) 미만인 경우로 판단하였다.

1. KCl 유도 수축혈관에 대한 한약 처방 추출물의 혈관이완 평가 (Table 2)

1) 半夏瀉心湯, Banhasasim-tang (THF1)

半夏瀉心湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 1,000 µg/ml의 농도에서 24.5±5.1%로 유의하게 최대에 이완되었다.

2) 分心氣飲, Bunsimgieum (THF2)

分心氣飲 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 낮은 농도에서 수축하다가 1,000 µg/ml의 농도에서 9.7±2.8%로 유의하게 최대에 이완되었다.

3) 四君子湯, Sagunja-tang (THF3)

四君子湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 1,000 µg/ml의 농도에서 16.2±1.8%로 유의하게 최대에 이완되었다.

4) 四物湯, Samul-tang (THF4)

四物湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 낮은 농도에서 수축하다가 1,000 µg/ml의 농도에서 13.0±2.6%로 유의하게 최대에 이완되었다.

5) 十全大補湯, Sipjeondaebotang (THF5)

十全大補湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

6) 雙和湯, Ssanghwa-tang (THF6)

雙和湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

7) 五積散, Ojeok-san (THF7)

五積散 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

8) 溫經湯, Onkyung-tang (THF8)

溫經湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

9) 龍膽瀉肝湯, Yongdamsagan-tang (THF9)

龍膽瀉肝湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

10) 香砂六君子湯, Hyangsayukgunja-tang (THF10)

香砂六君子湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 µg/ml)로 투여한 결과 KCl 유도 수축혈관은 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

Ⅲ. 결 과

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

Sample	Relaxation (%)				
	Traditional Herbal Formulas ($\mu\text{g/ml}$)				
	10	30	100	300	1000
Control	0.1±0.4	0.6±1.0	1.0±1.5	1.7±2.0	2.2±1.8
THF1	-1.2±1.2	-1.5±1.7	-0.7±1.7	7.5±3.7*	24.5±5.1**
THF2	-1.5±0.5**	-2.5±1.0**	-2.5±1.7*	-1.2±2.6	9.7±2.8**
THF3	-2.5±1.9	0.0±3.5	3.0±4.0	7.0±4.6	16.2±1.8**
THF4	-1.3±0.5*	-2.3±0.5**	-2.6±1.1*	-1.0±1.7	13.0±2.6**
THF5	-4.2±3.8	-4.0±5.7	-2.5±6.6	-0.2±5.3	3.0±4.5
THF6	-1.0±0.0*	-2.0±0.8**	-2.0±0.8*	-1.5±1.0*	2.0±1.4
THF7	-1.2±1.2	-1.2±1.8	-1.5±1.7	0.2±2.6	10.2±5.9
THF8	-1.0±1.4	-2.0±2.1*	-3.2±3.3*	-5.0±4.7*	-3.5±5.6
THF9	-0.5±1.2	-0.2±1.5	0.5±1.0	1.2±1.7	3.7±4.0
THF10	-1.7±0.9	-3.2±1.2	-6.0±1.4	-8.0±1.8	-4.2±4.0

Notes: Values are expressed as mean \pm S.E.M. (n = 4). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control.

2. KCl 유도 수축혈관에 대한 암로디핀 투여 후 2종 한약 처방 추출물의 혈관이완 평가 (Figure 1)

10종 처방 중 유의한 이완 효과를 보이지 않는 처방은 제외하고, 유의한 이완 효과가 가장 큰 半夏瀉心湯 처방 추출물과 작은 分心氣飲 처방 추출물을 선정하여 각각 진행하였다.

1) 암로디핀과 半夏瀉心湯 (THF1)

60 mM KCl 유도 수축혈관에 대하여 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 암로디핀을 투여 후 半夏瀉心湯 처방 추출물을 농도별(10-1,000 $\mu\text{g/ml}$) 투여한 결과, 30, 100, 300, 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 83.5 \pm 2.0, 87.7 \pm 1.7, 91.7 \pm 2.9, 95.2 \pm 4.0%로 유의하게 더 이완되었다. 암로디핀과 半夏瀉心湯 처방 추출물의 병용투여에서 암로디핀 단독 투여보다 더 높은 혈관이완 효과를 보여 주었다.

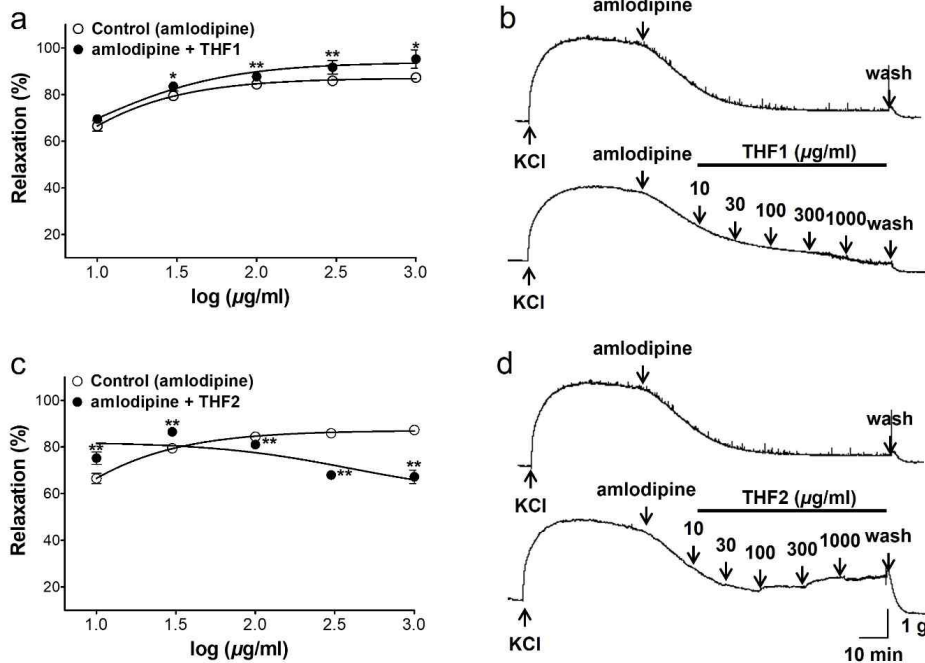


Figure 1. Vasorelaxant effect (a and c) and representative trace (b and d) of Traditional Herbal Formulas (THF1 and THF2) treatment after amlodipine (0.1 $\mu\text{g/ml}$) pretreatment (control) on KCl (60 mM)-precontracted rat aortic rings. Data are presented as mean \pm S.E.M. (n = 4-6).

2) 암로디핀과 分心氣飲 (THF2)

60 mM KCl 유도 수축혈관에 대하여 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 암로디핀을 투여 후 分心氣飲 처방 추출물을 농도별(10-1,000 $\mu\text{g/ml}$) 투여한 결과, 10, 30 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 75.2 ± 2.6 , $86.5 \pm 1.7\%$ 로 유의하게 더 이완되었고, 100, 300, 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 81.0 ± 1.8 , 68.0 ± 0.8 , $67.2 \pm 2.8\%$ 로 유의하게 더 수축되었다. 암로디핀과 分心氣飲 처방 추출물의 병용 투여에서 낮은 농도에서는 암로디핀 단독 투여보다 더 높은 혈관이완 효과를 보여주었으나, 높은 농도에서는 암로디핀의 혈관 이완력을 감소시키는 작용을 보여주었다.

IV. 고 찰

전세계적으로 중요한 사망원인 중 하나인 심혈관계 질환은 전 세계 사망원인 1위, 국내 사망원인 2위를 차지하고 있으며 경제발전과 더불어 점차 증가하고 있다. 심근경색, 협심증 등의 심장질환은 한번 발병하면 매우 치명적이어서 무엇보다도 예방이 중요하지만, 초기 증상이 가벼워 자칫 치료 시기를 놓치기 쉽다⁶⁾. 따라서 전통적으로 많이 사용해온 기존 한약 처방의 혈관이완 효과를 검증하고, 양방 고혈압 치료제와 한약 처방의 작용을 병행하여 고혈압 치료를 보다 극대화시키기 위한 근거를 마련하고자 연구를 진행하였다.

흰쥐의 KCl 유도 수축혈관에 대한 한약 처방 10종을 농도별로 투여한 결과, 半夏瀉心湯, 分心氣飲, 四君子湯, 四物湯 처방 추출물에서 유의한 이완 효과를 보여주었다. 유의한 이완 효과를 나타내는 한약 처방 추출물 중 암로디핀과의 병용투여에서 半夏瀉心湯 처방 추출물은 암로디핀 단독 투여보다 더 높은 혈관이완 효과를 보여주었고, 分心氣飲 처방 추출물은 낮은 농도에서는 더 높은 혈관이완 효과를 보여주었으나, 높은 농도에서는 암로디핀의 혈관 이완력을 감소시키는 작용을 보여주었다.

半夏瀉心湯은 後漢代 〈傷寒論〉 출전의 처방으로, 半夏, 黃芩, 人蔘, 甘草, 乾薑, 黃連, 大棗로 구성된 처방이다. 半夏瀉心湯은 전통적으로 和胃降逆, 開結除痞의 효능으로, 급성 및 만성 위염, 설사, 위궤양 등의 위장 질환 치료에 사용되어 왔다⁷⁾. 최근 연구에서 항비만 효과, 만성 위산 역류성 식도염에 항세포사멸 효과(anti-apoptotic effect) 등에 대한 약리활성이 보고되었다⁸⁾. 半夏瀉心湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으나, 본 실험 결과에서는 유의한 이완 효과를 보여주었고, 암로디핀과의 병용투여에서 암로디핀 단독 투여보다 더 높은 혈관이완 효과를 보여주었다.

分心氣飲은 宋代 〈太平惠民和劑局方〉 출전의 처방으로, 紫蘇葉, 甘草, 半夏, 地殼, 青皮, 陳皮, 木通, 大腹皮, 桑白皮, 木香, 赤茯苓, 檳榔, 蓬朮, 麥門冬, 桔梗, 桂皮, 香附子, 藿香, 燈心草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 分心氣飲은 전통적으로 七情으로 인한 痞證과 滯證을 치료하는 처방으로, 한의학 임상가들은 수백 년 동안 신경정신병적 증상에 사용하여 왔다. 최근 연구에서 항우울 효과, 혈청 에피네프린과 알도스테론 감소 효과, 신경 보호 효과 등의 약리활성이 보고되었다⁹⁾. 分心氣飲

처방 추출물이 L-NAME 유도 고혈압 흰쥐의 혈압과 심박수를 유의성 있게 감소시킨다고 보고하였고¹⁰⁾, 본 실험 결과에서도 약하지만 유의한 이완 효과를 보여주었으며, 암로디핀과의 병용투여에서 낮은 농도에서는 더 높은 혈관이완 효과를, 높은 농도에서는 혈관 이완력을 감소시켰다.

四君子湯은 宋代 〈太平惠民和劑局方〉 출전의 처방으로, 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草로 구성된 처방이다. 四君子湯은 전통적으로 益氣健脾의 효능으로, 헛배가 부르고 식욕이 없으며 腸鳴泄瀉하는 嘔噦吐逆하는 등의 증상에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 면역기능 강화, 항암효과, 항혈전효과, 항염효과, 성장촉진, 혈압저하 등의 약리활성이 보고되었다¹¹⁾. 四君子湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으나, 四君子湯에 生薑汁 혼합 추출물이 guanylate cyclase와 연관되어 뇌혈관을 확장시키는 효과를 보여주었으며¹²⁾, 본 실험 결과에서도 약하지만 유의한 이완 효과를 보여주었다.

四物湯은 宋代 〈太平惠民和劑局方〉 출전의 처방으로, 當歸, 川芎, 芍藥, 熟地黃으로 구성된 처방이다. 四物湯은 전통적으로 補血調血의 효능으로, 허혈성 심장질환 및 뇌질환, 만성 염증, 통증 완화에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 항소양증, 항염증, 항암 효과 등의 약리활성이 보고되었다¹³⁾.

5-hydroxytryptamine (5-HT)로 수축을 유도한 흰쥐의 흉부대동맥 절편에 대하여 참當歸가 배합된 四物湯 처방 추출물이 혈관 내피 의존적인 혈관 이완 효과를 보고하였고¹⁴⁾, 본 실험 결과에서도 낮은 농도에서 수축하다가 높은 농도에서는 약하지만 유의한 이완 효과를 보여주었다.

十全大補湯은 宋代 〈太平惠民和劑局方〉 출전의 처방으로, 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草, 當歸, 川芎, 芍藥, 熟地黃, 黃芪, 肉桂, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 十全大補湯은 전통적으로 氣血陰陽 并補의 효능으로, 피로 해소를 위해 널리 사용되어 왔다. 최근 연구에서 항산화, 항알레르기, 사이토카인 유도, 항종양 작용 등에 대한 약리활성이 보고되었다¹⁵⁾. 十全大補湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 실험 결과에서도 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

雙和湯은 宋代 〈太平惠民和劑局方〉 출전의 처방으로, 芍藥, 熟地黃, 黃芪, 當歸, 川芎, 桂皮, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 雙和湯은 전통적으로 養血和血, 益氣溫陽의 효능으로, 수천 년 동안 피로 회복, 발열 및 두통 완화 등에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 항피로, 간장해 회복, 항염증 효과 등의 약리활성이 보고되었다¹⁶⁾. 雙和湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 실험 결과에서도 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

五積散은 宋代 〈太平惠民和劑局方〉 출전의 처방으로, 蒼朮, 麻黃, 陳皮, 厚朴, 桔梗, 枳殼, 當歸, 乾薑, 芍藥, 茯苓, 白芷, 川芎, 半夏, 桂皮, 甘草, 生薑, 葱白으로 구성된 처방이다. 五積散은 전통적으로 發表溫裏, 順氣化痰, 活血消積, 燥濕健脾의 효능으로, 소화불량을 동반한 감기, 신경통, 요통 등의 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 항염증 및 소염진통작용, 자궁근종의 세포사멸, 항고지혈, 간손상 회복 및 혈액점도 감소 효과 등의 약리활성이 보고되었다¹⁷⁾. 五積散 처방 추출물이 endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 결합 매개된 NO 생성을 통해 혈관 이완 장애와 혈관 염증을 개선하고 혈압을 현저히 낮춘다고 보고하였으나¹⁸⁾, 본 실험 결과에서는 유의한

이완 효과는 보이지 않았다.

溫經湯은 後漢代 〈金匱要略〉 출전의 처방으로, 麥門冬, 當歸, 人蔘, 半夏, 芍藥, 川芎, 牡丹皮, 阿膠, 甘草, 吳茱萸, 肉桂, 生薑으로 구성된 처방이다. 溫經湯은 전통적으로 溫經散寒, 祛瘀養血의 효능으로, 월경불순, 자궁 부정기출혈, 불임증, 하복부 팽만감, 유산벽(流産癖), 혈행불순 및 갱년기 장애 등의 부인과 질환 치료에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 골다공증, 월경통, 자궁내막증, 진정 및 진통, 항경련 효과 등의 약리활성이 보고되었다¹⁹. 溫經湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 실험 결과에서도 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

龍膽瀉肝湯은 明代 〈醫學入門〉 출전의 처방으로, 龍膽, 柴胡, 澤瀉, 木通, 車前子, 茯苓, 生地黃, 當歸, 梔子, 黃芩, 甘草로 구성된 처방이다. 龍膽瀉肝湯은 전통적으로 清肝膽火, 清利濕熱의 효능으로, 급성 결막염, 급성 중이염, 급성 간염, 급성 담낭염, 급성 신우신염 등 다양한 염증성 및 바이러스성 질환을 치료하는데 널리 사용되어 왔다. 최근 연구에서 항산화, 항증식 및 세포사멸 효과 등의 약리활성이 보고되었다²⁰. 龍膽瀉肝湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 실험 결과에서도 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

香砂六君子湯은 明代 〈明醫雜著〉 출전의 처방으로, 香附子, 白朮, 茯苓, 半夏, 陳皮, 白豆蔻, 厚朴, 砂仁, 人蔘, 木香, 益智, 甘草, 生薑, 大棗로 구성된 처방이다. 香砂六君子湯은 전통적으로 健脾和胃, 理氣止痛의 효능으로, 脾臟이 虛하고 식욕부진이나 식후 복부팽만감 등의 증상에 사용되어 왔다. 최근 연구에서 위액 분비 및 장관수송능 증가 효과, 위장관 점막 보호 효과, 항궤양 효과 등의 약리활성이 보고되었다²¹. 香砂六君子湯 처방 추출물의 고혈압 또는 혈관이완 관련 기전연구는 보고되어 있지 않으며, 본 실험 결과에서도 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.

고혈압환자는 생활습관의 개선과 함께 꾸준한 약물치료가 병행되어야 하고, 살아가는 동안 다양한 양약과 한약을 복용할 수 있기에 양약-한약의 상호작용에 대한 연구가 필요하다. 본 연구에서는 KCI 유도 수축혈관에 대한 한약 처방의 혈관이완 효과를 간단히 측정할 것으로 이완 효과가 매우 높지는 않았지만, 이러한 연구 결과를 바탕으로 한약 처방의 혈관이완 효능 및 양방 고혈압 치료제와의 상호작용에 대한 방안을 제공하는 자료로서 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에 사용된 10종의 한약 처방 추출물은 대전 한국한의학연구원에서 제공받은 것으로, 흰쥐의 KCI 유도 수축혈관에 대한 한약 처방 추출물의 농도별 혈관이완 활성 및 2종 처방과 암로디핀의 병용투여 연구를 진행하여 다음과 같은 결과를 도출하였다.

1. 半夏瀉心湯은 1,000 $\mu\text{g/ml}$, 分心氣飲은 1,000 $\mu\text{g/ml}$, 四君子湯은 1,000 $\mu\text{g/ml}$, 四物湯은 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 각각 처방 추출물의 유의한 최대 혈관이완 효과를 보여주었다.
2. 十全大補湯, 雙和湯, 五積散, 溫經湯, 龍膽瀉肝湯, 香砂六君子湯 처방 추출물은 10-1,000 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서 유의한 이완 효과는 보이지 않았다.
3. 암로디핀과의 병용투여에서 半夏瀉心湯 처방 추출물은 암로디핀 단독 투여보다 더 높은 혈관이완 효과를 보여주었고, 分心氣飲 처방 추출물은 낮은 농도(10-30 $\mu\text{g/ml}$)에서는 암로디핀 단독 투여보다 더 높은 혈관이완 효과를 보여주었으나 높은 농도(100-1,000 $\mu\text{g/ml}$)에서는 암로디핀의 혈관 이완력을 감소시키는 작용을 보여주었다.

References

1. Oh T, Kim D, Won C, Kim S, Jeong E, Yang J, Yu J, Kim B, Lee J. A Machine-Learning-Based Risk Factor Analysis for Hypertension: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2019. *Korean Journal of Family Practice*. 2022;12(3):173-8. DOI: 10.21215/KJFP.2022.12.3.173
2. Lee H-Y. New definition for hypertension. *Journal of the Korean Medical Association*. 2018;61(8):485-92. DOI: 10.5124/JKMA.2018.61.8.485
3. Park CG. The Choice of First-line Therapy and Combination Therapy in Disease Management of Hypertension. *Korean J Fam Med*. 2022;23(5):565-72. UCI: G704-000343.2022.23.5.006
4. Kim C-S, Kim Y-E, Kim C, Kim J-H, Yea S-J, Song M-Y. Analysis of Research Articles on Oriental Herbal Medicines for Hypertension. *Journal of Society of Preventive Korean Medicine*. 2011;15(3):17-38. <https://koreascience.kr/article/JAKO201111436233684.page>
5. Oh Y, Lee H, Kim H. Interactions between herbal medicines and synthetic antihypertensive drugs. *The Korea Journal of Herbology*. 2018;33(6):9-18. UCI: I410-ECN-0102-2019-500-001588185
6. An J, Joe B. Smart phone Auscultation for Early Diagnosis of Cardiovascular Disease. *Journal of Computing Science and Engineering*. 2017;1757-9. <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE07322673>
7. Seo CS, Shin HK. HPLC-PDA Method for Simultaneous Determination of Nine Marker Components in

- Banhasasim-Tang. *J Chromatogr Sci*. 2016;54(3): 299-304. DOI: 10.1093/CHROMSCI/BMV141
8. Oh YC, Jeong YH, Pak ME, Go Y. Banhasasim-Tang Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment by Suppressing Neuroinflammation in Mice. *Nutrients*. 2020;12(7): 1-16. DOI: 10.3390/NU12072019
 9. Kim SH, Park YC, Hong KE, Kang W, Lee SR, Jung IC. The effect of Bunsimgi-eum on Hwa-byung: randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2012;144(2):402-7. DOI: 10.1016/J.JEP.2012.09.029
 10. Jeon Y-Y, Park C-G, Park C-S, Lee S-Y, Yoon H-D, Shin W-C. An Experimental Study of Effect on ECV 304 Cells, Platelet Rich Plasma and Rats treated with L-NAME by Boonsimgieum extract. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2005;26(1):1-22. UCI: G704-000999.2005.26.1.011
 11. Seo C-S, Kim J-H, Shin H-K. Simultaneous Analysis of Liquiritin and Glycyrrhizin in Sagunja-tang by HPLC-PDA. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 2011;42(3):240-5. <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE11128527>
 12. Kim GW, Jeong HW. Mechanism of Sagunja-tang Extract and Zingiberis rhizoma recens Juice on the Cerebral Hemodynamics in Normal Rats. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2007;21(5):1271-7. <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE02383102>
 13. Seo C-S, Ha H-K, Jung D-Y, Lee H-Y, Shin H-K. Evaluation of the Immune-Stimulating Activity of Samul-tang, a Traditional Korean Herbal Medicine, Standardized by HPLC-PDA. *The Journal of Korean Medicine*. 2011;32(3):25-34. <https://koreascience.kr/article/JAKO201120140556252.page>
 14. Kim HH, Lee JH, Lee JH, Ann DK, Park SK. Vasodilation Effect of the Water Extract of three Angelica Species and Four - Substance Decoctions in Rat Thoracic Aorta. *The Korea Journal of Herbology*. 2001;16(2):29-34. UCI: I410-ECN-0102-2009-510-004071057
 15. Lee JY, Kim EH, Yoon JH, Eo W, Yoon SW. Traditional Herbal Medicine, Sipjeondaebo-Tang, for Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Placebo-Controlled, Preliminary Study. *Integr Cancer Ther*. 2021;20:15347354211040830. DOI: 10.1177/15347354211040830
 16. Seo C, Kim J, Shin H. High performance liquid chromatographic simultaneous analysis for quantitation of eight marker compounds of traditional Korean medicine, Ssanghwa-tang. *Asian Journal of Chemistry*. 2014;26(10):2877-82. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20143220802>
 17. Kim SS, Kim JH, Kim OS, Kim YJ, Shin HK, Seo CS. Simultaneous Analysis of the Chemical Compounds in Ojeok-san and Its Antioxidative Activity. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 2013;44(4):362-7. UCI: I410-ECN-0102-2014-500-001881072
 18. Han BH, Seo CS, Yoon JJ, Kim HY, Ahn YM, Eun SY, Hong MH, Lee JG, Shin HK, Lee HS, Lee YJ, Kang DG. The Inhibitory Effect of Ojeoksan on Early and Advanced Atherosclerosis. *Nutrients*. 2018;10(9):1256. DOI: 10.3390/NU10091256
 19. Seo C-S, Shin H-K. Quantification of the 25 Components in Onkyung-Tang by Ultra Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 2016;47(1):92-101. <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE11128788>
 20. Park E, Lee MY, Seo CS, Jeon WY, Shin HK. Yongdamsagan-tang, a traditional herbal formula, inhibits cell growth through the suppression of proliferation and inflammation in benign prostatic hyperplasia epithelial-1 cells. *J Ethnopharmacol*. 2017;209:230-5. DOI: 10.1016/J.JEP.2017.08.002
 21. Seo C-S, Shin H-K. Quantitative Analysis of Hyangsayukgunja-Tang Using an Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 2015;46(4):352-64. <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE11128773>