

加味導赤散이 고혈압에 미치는 영향

신황수 · 오영선¹ · 김윤식 · 설인찬*

대전대학교 한의과대학 심계내과학교실, 1:대전대학교 혜화병원

Effect of Gamidojeok-san on Hypertension

Hwang Su Sin, Young Seon Oh¹, Yoon Sik Kim, In Chan Seol*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, 1:Hyehwa Hospital, Taejeon University

This study was investigated to prove the effect of Gamidojeok-san (Jiaweidaochi-san) on the hypertension. After administer Gamidojeok-san (Jiaweidaochi-san) extract to SHR(Spontaneous Hypertensive Rat) for 5 weeks, we examined changes of blood pressure, pulse rate, aldosterone and catecholamine in serum. Results : Following results were obtained; Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san) showed significant antihypertensive effect. Gamidojeok-san (Jiaweidaochi-san) decreased pulse rate but insignificant. Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san) showed a significant decrease in the aldosterone. Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san) was ineffective on the dopamine. Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san) decreased the norepinephrine but insignificant. Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san) showed a significant decrease in the epinephrine. These results indicate that Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san) can be used in hypertension. Further study will be needed about the functional mechanism and etc..

Key words : Gamidojeok-san(Jiaweidaochi-san), hypertension, aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine

서 론

고혈압은 성인의 약 25% 이상에서 발견되는 매우 흔한 질환이며 연령의 증가에 따라 유병률이 크게 늘어나는 추세이다. 일반적으로 고혈압은 자각 증상이 없으므로 혈압을 측정하지 않으면 진단되지 않고 진단되더라도 환자 자신이 치료의 필요성을 느끼지 않는 경우가 대부분이다¹⁾. 하지만 고혈압은 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 관리와 치료가 요구되고 있다²⁾. 고혈압이란 18세 이상의 성인에서 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90mmHg 이상인 상태로 정의되며^{1,3)}, 고혈압 환자의 90% 이상이 원인질환을 발견할 수 없는 본태성 고혈압이고, 원인질환이 있고 이로 인해 고혈압이 발생하는 이차성 고혈압은 10% 이내에 불과하다^{1,2)}. 고혈압의 증상은 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 心悸, 呼吸困難, 疲勞, 面紅, 煩躁, 視力混濁, 四肢麻痺 등인데⁴⁾, 한의학에서는 고혈압이란 병명이 없지만 증상으로 보면 中風, 頭

痛, 眩暈, 項強 등과 유사하며, 그 원인으로 心火亢炎, 肝陽上亢, 肝風內動, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛 등을 들 수 있다⁵⁻⁷⁾. 근래 고혈압의 처방에 대한 실험적 연구로는 俞⁸⁾의 加味鷄血藤湯, 金⁹⁾의 地黃飲子, 林¹⁰⁾의 滲濕湯, 趙¹¹⁾의 導痰湯, 李¹²⁾의 瀉心湯, 韓¹³⁾의 大柴胡湯 등이 있으며, 導赤散에 對한 실험적 연구로 윤¹⁴⁾의 導赤散이 있는데 환위의 혈장 renin 활성도, 혈장 aldosterone 농도에 미치는 영향을 연구하였지만 주로 신장의 수분대사에 대한 導赤散의 작용을 관찰한 것으로, 아직까지 導赤散이 직접적으로 혈압에 어떠한 영향을 미치는가에 관한 보고는 접하지 못하였다.

이에 저자는 대전대학교부속한방병원에서 小便不利나 고혈압 및 중풍 초기환자 치료에 사용되어온 加味導赤散을 시료로 혈압강하 효과를 밝히기 위해 혈압 및 심박수를 측정하였고, aldosterone 함량 및 catecholamine 함량을 측정하였던 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고드리는 바이다.

실 험

1. 재료

1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 180~220g의 수컷

* 교신저자 : 설인찬, 대전시 중구 대흥동 22-5 대전대학교 부속한방병원

· E-mail : seolinch@dju.ac.kr, · Tel : 042-229-6805

· 접수 : 2004/09/20 · 수정 : 2004/10/14 · 채택 : 2004/11/15

spontaneous hypertensive rat(SHR, 自發性高血壓白鼠)로서 2주 일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다.

2) 약물

본 실험에 사용한 加味導赤散의 구성 약물은 대전대학교부속한방병원에서 구입하였으며, 1첩의 내용과 용량은 다음과 같다.(Table 1)

Table 1. The Compositions of Gamidojeok-san(GMDJS) Extracts

韓藥名	學名	用量(g)
麥門冬	<i>Liriope platyphylla</i>	8.0
白茯苓	<i>Poria cocos</i>	8.0
鷄血藤	<i>Spatholobus suberectus</i>	8.0
黃蓮	<i>Coptis chinensis</i>	4.0
黃芩	<i>Scutellaria baicalensis</i>	4.0
半夏	<i>Pinellia ternata</i>	4.0
地骨皮	<i>Lycium chinense</i>	4.0
赤芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i>	4.0
木通	<i>Akebia quinata</i>	4.0
生地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i>	4.0
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	4.0
南星	<i>Arisaema amurense var. serratum</i>	4.0
豨薟	<i>Siegesbeckia glabrescens</i>	4.0
燈心	<i>Juncus effusus L. var. decipiens</i>	2.0
Total Amount		66.0

2. 방법

1) 검액의 제조

加味導赤散 4첩 분량 264g을 깨끗이 씻어 3,000ml round flask에 증류수 2,000ml와 함께 넣은 다음 3시간 동안 가열한 후 추출한 진전물을 3회 여과하였다. 이 여과액을 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하고, -70℃ deep freezer에서 4시간 동안 방치한 후 24시간 동안 freeze dryer로 동결 건조하여 55.5g의 분말을 얻어서 실험에 필요한 농도로 생리식염수에 희석하여 사용하였다.

2) 항고혈압 효과 실험

(1) 혈압 및 심박수 측정

혈압감하 효과를 평가하기 위해 SHR을 대조군과 GMDJS 투여군으로 나누어 대조군(n=5)에는 생리식염수를 5주간 매일 5 ml/kg씩 경구 투여 하였으며, GMDJS 투여군(n=5)에는 농축된 GMDJS를 5주간 매일 462.5mg/kg의 농도로 생리식염수에 타서 경구 투여 하였다.

5주간 GMDJS를 투여한 후, 대조군과 GMDJS 투여군의 혈압과 심박수를 측정하였다. 혈압 측정은 최종 약물 투여 후 SHR을 cage에서 2시간 동안 안정시킨 다음, 꼬리를 alcohol로 잘 닦고 37.5℃ 예비 보온기에 10분간 넣어 두었다가 physiograph Model 7의 7P8 channel로 마취하지 않은 상태에서 각 군(n=5)의 혈압을 측정하였다.

(2) 채혈 및 혈장 분리

최종일까지 시료를 투여한 SHR을 ether로 마취시킨 후, 새 골하정맥에서 혈장 1ml을 채혈하여 3mg/ml EDTA 액 0.5ml가 채워진 용기에 넣은 후 4℃에서 3,000r.p.m.으로 15분간 원심분리

시킨 다음, 혈장 catecholamine과 aldosterone의 정량을 위해 -80℃에 보관하였다.

(3) 혈장성분의 측정

① Aldosterone 정량

RIA법에 따라 동위원소 I-125 추적자를 이용한 시판용 aldosterone RIA diagnostic kit를 사용하였고, gamma counting은 gamma count Cobra II를 이용하여 정량하였다.

② Catecholamine 정량

Hjemdahl 방법에 따라 혈장내의 catecholamine을 4℃에서 추출하였다. 채혈한 혈장에 0.1M HClO₄를 가하여 단백질을 제거하고 acid washed alumina에 흡착시킨 다음 증류수로 수세하고, 0.1M의 HClO₄에 다시 용출시켜 용출액 20μl를 high performance liquid chromatography(HPLC)에 주입하여 norepinephrine, epinephrine, dopamine의 함량을 측정하였다. HPLC에서 분리된 물질들을 Data Module을 통해 정량하였으며, 이 때 C18 stainless steel column(5μ, 150mm×4.6mm; KCl reference electrode)에 가해진 전압은 +0.63V였다.

3) 통계처리

실험 결과는 unpaired student's T-test를 사용하여 통계처리 하였으며 P<0.05, P<0.01 및 P<0.001 수준에서 유의성을 검정하였다.

성적

1. 혈압 및 심박수의 변화

1) 혈압에 미치는 영향

SHR의 혈압 측정 결과, 대조군은 173.3±3.3mmHg, GMDJS 투여군은 155.0±3.5mmHg로 유의성 있는 감압 효과를 보였다.(Table 2)

Table 2. The Effect of Gamidojeok-san(GMDJS) on Blood Pressure

	Control	GMDJS
BP (mmHg)	173.3±3.3	155.0±3.5*

Control : Normal saline(5ml/kg) treated group, GMDJS : GMDJS(462.5mg/kg) treated group, * : Statistically significant value compared with control data by T test (P <0.05)

2) 심박수에 미치는 영향

SHR의 심박수 측정 결과, 대조군은 400.0±30.6회/분, GMDJS 투여군은 380.5±2.5회/분으로 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.(Table 3)

Table 3. The Effect of Gamidojeok-san(GMDJS) on Pulse Rate

	Control	GMDJS
Pulse Rate (times/min)	400.0±30.6	380.5±2.5

Control : Normal saline(5ml/kg) treated group, GMDJS : GMDJS(462.5mg/kg) treated group

2. 혈장성분의 변화

1) Aldosterone 함량에 미치는 영향

Aldosterone 함량 변화에서 대조군은 27.2±1.1pg/ml, GMDJS 투여군은 13.6±4.4pg/ml로 유의성 있는 감소를 보였다.(Table 4)

Table 4. The Effect of Gamidojeok-san(GMDJS) on the Plasma Aldosterone Levels

	Control	GMDJS
Plasma aldosterone levels (pg/ml)	27.2±1.1	13.6±4.4*

Control : Normal saline(5ml/kg) treated group, GMDJS : GMDJS(462.5mg/kg) treated group, * : Statistically significant value compared with control data by T test(P <0.05)

2) Catecholamine 함량에 미치는 영향

(1) Dopamine 함량의 변화

Catecholamine 중 dopamine 함량 변화에서 대조군은 106.4±8.8pg/ml, GMDJS 투여군은 126.6±23.9pg/ml로 유의성은 나타나지 않았다.(Table 5)

Table 5. The Effect of Gamidojeok-san(GMDJS) on the Plasma Dopamine Levels

	Control	GMDJS
Plasma dopamine levels (pg/ml)	106.4±8.8	126.6±23.9

Control : Normal saline(5ml/kg) treated group, GMDJS : GMDJS(462.5mg/kg) treated group

(2) Norepinephrine 함량의 변화

Catecholamine 중 Norepinephrine 함량 변화에서 대조군은 589.6±63.2pg/ml, GMDJS 투여군은 422.2±30.2pg/ml로 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.(Table 6)

Table 6. The Effect of Gamidojeok-san(GMDJS) on the Plasma Norepinephrine Levels

	Control	GMDJS
Plasma norepinephrine levels (pg/ml)	589.6±63.2	422.2±30.2

Control : Normal saline(5ml/kg) treated group, GMDJS : GMDJS(462.5mg/kg) treated group

(3) Epinephrine 함량의 변화

Catecholamine 중 epinephrine 함량 변화에서 대조군은 5060.4±670.2pg/ml, GMDJS 투여군은 635.5±120.9pg/ml로 유의성 있는 감소를 보였다.(Table 7)

Table 7. The Effect of Gamidojeok-san(GMDJS) on the Plasma Epinephrine Levels

	Control	GMDJS
Plasma epinephrine levels (pg/ml)	5060.4±670.2	635.5±120.9***

Control : Normal saline(5ml/kg) treated group, GMDJS : GMDJS(462.5mg/kg) treated group, *** : Statistically significant value compared with control data by T test (P <0.001)

고찰

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 최근 생활의 변화, 고령자의 증가, 정신적 긴장도 증가 등으로 인해 각종 성인병과 더불어 증가 추세에 있다²¹⁾.

고혈압이란 18세 이상의 성인에서 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90mmHg 이상인 상태로, 원인에 따라 본태성 고혈압과 이차성 고혈압으로 구분할 수 있다¹⁻³⁾. 고혈

압 환자의 90% 이상을 차지하는 본태성 고혈압의 경우 원인질환이 확실하게 밝혀지지 않았지만 유전, 신장에서의 염분 배설이상, 교감신경계의 항진, renin-angiotensin계 및 endothelin계의 활성화, 혈관 내피세포의 기능장애, 인슐린 저항성 등에 기인한 심박출량의 증가나 말초혈관저항의 증가가 원인으로 여겨지며, 이차성 고혈압은 원인질환이 명확한 고혈압으로 신실질질환, 신혈관질환, 내분비질환, 임신, 약제 등이 있다^{1,16-18)}.

사람의 혈압은 항상 일정하게 유지되며 정상적 변동의 범위를 벗어나지 않는데, 이런 혈압 조절의 기전은 크게 체액성 조절과 신경성 조절 두 가지로 나누어 설명할 수 있다¹⁹⁾. 먼저 체액성 조절의 기전을 살펴보면, 신장으로의 혈류량이 감소되면 신장의 방사구체세포(juxtaglomerular cell)에서 renin이 합성되어 혈중으로 분비된다. 이 renin은 간에서 합성되어 순환하는 angiotensinogen을 분해하여 angiotensin I으로 만들고, angiotensin I은 다시 angiotensin 전환효소에 의하여 angiotensin II로 전환된다. angiotensin II는 혈관을 수축하는 작용을 하는 동시에 부신피질에서 aldosterone의 분비를 촉진시켜 신장에서의 염분과 수분의 흡수를 늘리고 혈장량을 증가시켜 혈압을 상승시키게 된다^{16,19,20)}. 다음으로 신경성 조절의 기전을 살펴보면 대동맥궁과 경동맥동의 압력수용기로부터 들어온 구심성 이상신호가 연수의 심혈관중추에 전해지면 심혈관중추는 그 구심성 이상신호를 처리해 교감신경 및 부교감신경을 통해 심장, 혈관, 부신에 원심성 조절신호를 보내게 된다. 심장에서의 교감신경 자극은 norepinephrine을 분비시켜 심박수 및 심장수축력의 증가를 가져오고, 부교감신경 자극은 acetylcholine을 분비시켜 심박수 및 심장수축력의 감소를 가져온다. 혈관으로의 원심성 조절도 마찬가지로 교감신경 자극은 norepinephrine을 분비시켜 혈관수축력의 증가를 가져오고, 부교감신경 자극은 acetylcholine을 분비시켜 혈관수축력의 감소를 가져온다. 부신으로의 원심성 조절신호는 교감신경성 조절신호에 국한되며 epinephrine의 분비를 자극해 심장 및 혈관의 수축력 증가를 가져온다²⁰⁾. 뇌에서 분비되는 catecholamine인 dopamine은 주로 중뇌에서 합성되며 tyrosine이 중간산물인 dihydroxyphenylalanine(DOPA)을 거쳐 dopamine으로 전환되고, norepinephrine과 epinephrine 등의 합성에 전구물질로 작용한다²¹⁾.

한의학에 있어서 고혈압의 증상은 中風前兆症, 頭痛, 眩暈, 項強 등과 유사하며, 그 병인으로 心火亢炎, 肝陽上亢, 肝風內動, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛 등으로 認識하며 平肝鎮陽, 順氣導痰, 清熱化痰, 補氣血 등의 치법이 활용되고 있다⁵⁻⁷⁾.

加味導赤散은 麥門冬, 白茯苓, 鷄血藤, 黃蓮, 黃芩, 半夏, 地骨皮, 赤芍藥, 木通, 生地黃, 甘草, 南星, 稀莖, 燈心으로 구성된 처방으로 瀉火清心, 清熱涼血, 利水泄熱, 安神, 割痰 등의 효능이 있어 임상적으로 小便不利나 고혈압 및 증풍 초기환자 등의 치료에 활용되고 있다. 이에 저자는 加味導赤散의 항고혈압 효과를 밝히고자 SHR을 대조군과 加味導赤散 투여군(GMDJS)으로 나누어 생리식염수와 加味導赤散 추출물을 각각 5주 동안 경구 투여한 후 혈압 및 심박수의 변화, 혈장내 aldosterone 및 dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량의 변화 등을 측정하였다. 먼저

대조군과 GMDJS 투여군의 혈압 및 심박수를 측정하였는데, 혈압은 대조군이 173.3±3.3mmHg인데 비하여 GMDJS 투여군은 155.0±3.5mmHg으로 나타나 유의성 있는 강압 효과를 보였으나, 심박수 측정 결과 대조군은 400.0±30.6회/분, GMDJS 투여군은 380.5±2.5회/분으로 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다. 이 실험을 통하여 加味導赤散의 항고혈압 작용은 혈압 및 심박수 모두에 영향을 미치지만 심박수에 대한 작용 보다는 혈압 자체에 대한 작용에 더욱 유의성이 있는 것으로 사료된다. 加味導赤散의 체액성 혈압 조절 작용을 알아보기 위해 혈장내 aldosterone의 수치를 비교 분석하였다. Aldosterone 함량은 대조군이 27.2±1.1pg/ml인데 비하여 GMDJS 투여군은 13.6±4.4pg/ml로 GMDJS 투여군에서 유의성 있는 감소효과를 보였다. 이 실험을 통하여 加味導赤散은 renin-angiotensin-aldosterone계라는 腎性 hormone에 의한 혈압 조절 체계에 작용하여 혈장량의 증가에 의한 혈압상승을 억제하는 것으로 사료된다. 加味導赤散의 신경성 혈압 조절 작용을 알아보기 위해 혈장내 catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량을 측정하였다. 먼저 Catecholamine 중 dopamine 함량은 대조군 106.4±8.8pg/ml, GMDJS 투여군 126.6±23.9pg/ml로 대조군에 비하여 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다. Norepinephrine 함량은 대조군 589.6±63.2pg/ml, GMDJS 투여군 422.2±30.2pg/ml로 대조군에 비하여 GMDJS 투여군에서 감소한 것으로 나타났으나 유의성은 없었다. Epinephrine 함량은 대조군 5060.4±670.2pg/ml, GMDJS 투여군 635.5±120.9pg/ml로 GMDJS 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였다. 이 실험을 통하여 加味導赤散은 catecholamine 중 epinephrine에 좀 더 민감한 작용을 하여 교감신경계를 안정시켜 혈관수축을 감소시킴으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

이상의 실험 결과를 종합해 보면 加味導赤散은 기본적으로 혈압을 유의성 있게 감소시키는데, 이는 aldosterone 함량 감소를 통한 체액성 조절 및 epinephrine 함량 감소를 통한 신경성 조절 모두에 작용함으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 관찰되었다. 따라서 加味導赤散이 고혈압의 치료에 활용 가치가 높을 것으로 보여지며, 향후 혈압 조절 기전의 각 부분에 대한 지속적인 보충 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

加味導赤散이 고혈압에 미치는 효과를 검증하기 위하여 SHR의 혈압 및 심박수의 변화, 혈장내 aldosterone 및 catecholamine 함량의 변화 등을 측정한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

加味導赤散은 유의성 있는 혈압강하 효과를 나타냈다. 加味導赤散은 심박수 감소효과를 보였으나 유의성은 없었다. 加味導赤散은 aldosterone의 함량을 유의성 있게 감소시켰다. 加味導赤散은 dopamine의 함량 감소에 영향을 주지 못했다. 加味導赤散은 norepinephrine의 함량을 감소시켰으나 유의성은 없었다. 加

味導赤散은 epinephrine의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과로 미루어 보아 加味導赤散은 고혈압의 치료에 활용될 수 있다고 보나 그 작용기전에 대한 보충연구가 필요하다. 사료된다.

참고문헌

1. 이영우. 순환기학. 서울: 일조각; p.193-195, 205, 2001.
2. 醫學教育研修院 편. 家庭醫學. 서울: 서울대학교출판부; p.294-299, 1999.
3. JNC. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. December 1, 2003.
4. 金永錫 外. 高血壓에 대한 臨床的 觀察. 大韓韓醫學會誌. 4(2):321-331, 1983.
5. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京: 人民衛生出版社; p.1530, 1981.
6. 上海中醫學院 편. 中醫內科學. 上海: 商務印書館; p.150, 1977.
7. 屈松柏 外. 實用中醫心血管病學. 北京: 科學技術文獻出版社; p.347-354, 1993.
8. 俞炳嘯. 加味鷄血藤湯이 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 2003.
9. 金鍾仁. 地黃飲子가 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 2001.
10. 林俊植. 溼濕湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 韓醫學科碩博論考. 2:337-339, 1999.
11. 趙顯慶. 導痰湯이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 2001.
12. 이기상 외. 瀉心湯이 白鼠의 血壓 및 局所 腦血流量에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 21(3):417-424, 2000.
13. 韓承東. 大柴胡湯加味方이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 慶山大學校 大學院. 1999.
14. 윤현자 외. 導赤散이 白鼠의 腎臟機能에 미치는 影響. 大韓外官科學會誌. 1999.
15. 김기훈, 문재우. 公衆保健學. 서울: 정문각; p.373-347, 1999.
16. 李迎雨 外. 高血壓. 서울: 고려의학; p.11-55, 2000.
17. 이원로. 임상심장학. 서울: 고려의학; p.479-481, 1998.
18. Eugene Braunwald, Stephen L, Anthony S, Dan L, Dennis L, J. Larry Jameson. Harrison's principles of internal medicine. 15th edition. New York:McGraw-Hill. 1414-1430, 2001.
19. 金正鎮. 生理學. 서울: 고문사; p.115-118, 1997.
20. Walter F, Emile L. Medical physiology. Philadelphia: Saunders; p.534-545, 1057-1061, 2003.
21. 서울대학교 의과대학 편. 내분비학. 서울: 서울대학교출판부; p.199, 203-204, 1994.