

고혈압모델에서 귀혈위자극기의 혈압강하 효과

김희영 · 김성옥 · 황혜정 · 함대현 · 이권순¹ · 김순택² · 심인섭* · 이해정

경희대학교 동서의학대학원, 1: 동아대학교 전기전자컴퓨터공학부, 2: (주)엑소 기술연구소

Effect of the Auriculoelectrostimulator on Blood Pressure in Hypertensive Rat Models

Hee-Young Kim, Sung-Ok Kim, Hye-Jeong Hwang, Dae-Hyun Hahm, Kwon-Soon Lee¹, Soon-Taek Kim², Insop Shim*, Hye-Jung Lee

Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University,

1: Department of Electrical & Computer Engineering, Dong-A University, 2: Exso Technology Research Institute

Several studies have shown that a low frequency stimulation can depress blood pressure in hypertension. We had developed a new auriculoelectrostimulator as an electronic blood pressure regulator for simple and easy stimulation. The new auriculoelectrostimulator was employed in hypertensive rat model induced by immobilization stress, diabetic and essential hypertensive rat models. Rats were stimulated by auriculoelectrostimulator at ear acupoint (Ear point for hypertension) bilaterally. Ear stimulation by auriculoelectrostimulator significantly decreased blood pressure in all hypertensive rat models and inhibited the increase of heart rates in stressed and spontaneous hypertensive rats. The results showed that auriculoelectrostimulator had depressive effects on hypertension in rat hypertensive models, suggesting that it is useful in treatment of hypertension.

Key words : rat, auriculoelectrostimulator, hypertensive, auricular, acupuncture

서 론

고혈압은 가장 많은 순환기 질환으로 정상보다 높은 혈압이 계속되는 상태로 정의되나, 정상 혈압보다 높은 혈압을 정확히 정의하기는 곤란하다. 임상적으로 수축기압이 140 mmHg 이상, 이완기혈압이 90 mmHg 이상을 말한다. 통계학적으로 성인 인구의 약 20 %는 고혈압이라고 한다. 고혈압 중에는 알려진 질병, 예를 들면 크롬친화성 세포종(pheochromocytoma), 신동맥 협착증(renal arterial stenosis), 내분비질환 등이 원인이 되어 나타나는 속발성고혈압(secondary hypertension)이 있고, 이런 경우는 전체 고혈압의 10 % 미만이며 그 원인 질병을 치료함으로써 고혈압은 치료된다.

그러나 대부분의 고혈압은 원인 불명으로 원발성(primary hypertension) 혹은 본태성 고혈압(essential hypertension)이라고 하며 약 90 % 이상의 고혈압이 이에 속하며 약물치료가 요구된

다. 오랫동안 고혈압이 지속되면 이로 인하여 심장 비대와 더불어 심장 부전이 초래되고 동맥경화증, 특히 관상동맥경화증, 뇌혈관질환, 뇌경색, 신장기능장애 등 여러 가지 합병증이 초래되어 생명에 위험을 일으킨다. 본태성 고혈압에는 혈압 하강제가 사용되며, 심혈관계 합병증 발생을 예방, 지연시키기 위해 장기적으로 사용된다. 일차적으로 선택되는 약물은 thiazide 이뇨제 혹은 아드레날린성 β-수용체 차단약물, Ca ++ 차단 약물, angiotensin 전환효소 억제제 등이 있다. 이들은 장기간 사용 시 thiazide 이뇨제는 체장염, 혈관염, 피부발진, 골수장애 등의 심각한 부작용을 일으킬 수 있으며, 아드레날린성 β-수용체 차단약물은 심장전도 장애에 의한 심장부전, 기관지 천식 환자에서 천식발작 등의 부작용이 있다. 또한 Ca ++ 차단 약물은 혈관확장으로 두통, 어지럼증, 설사, 부종의 부작용이 보고된다. angiotensin 전환효소 억제제는 태아에 독작용을 보이며, 심한 저혈압 및 고칼륨 혈증을 보일 수 있다¹⁾. 이런 혈압 강하제는 심한 부작용을 일으킬 수 있어 새로운 치료체계의 필요성이 대두되었다.

동양에서 침은 고혈압과 관련된 질환 치료에 부작용없이 널리 사용되어 왔다. 최근 고혈압 환자 및 실험적으로 유발된 고혈

* 교신저자 : 심인섭, 경기 용인시 기흥읍 서천리 경희대학교 동서의학대학원
· E-mail : ishim@khu.ac.kr, · Tel : 031-201-2175
· 접수 : 2004/02/26 · 수정 : 2004/03/29 · 채택 : 2004/05/27

압 동물 모델에서 이침 및 일반침이 효과적임이 보고되었다.^{2,6,15)} 침의 우수한 효과에도 불구하고, 대부분 침에 관한 두려움으로 처치를 꺼리는 경우가 많다⁷⁾. 이에 본 연구에서는 침의 단점을 보완할 수 있는 있으며, 인체부작용을 최소화하며, 치료와 사용이 간편한 귀혈위자극기(Exso)를 고안하였고, 고혈압 동물모델에서 효과를 검증하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

구속스트레스에 의한 고혈압 유발과 당뇨병에 의한 고혈압 유발을 위해 수컷 Sprague-Dawley계 쥐를 사용하였고, 본태성 고혈압 실험을 위해 SHR(Spontaneous Hypertensive Rat, 바이오 제노믹스, 한국)을 구입하여 일주일동안 기초 사육 후 대조군과 실험군으로 나누어 3주간 실험하였다. 실험동물은 온도 23±3 °C, dark/light cycle하에서 고형사료와 물을 자유섭취하도록 하였다.

2. 실험군 분류

모든 실험조건에 정상군(Normal), 고혈압 대조군(Control), 고혈압 모델에서 족삼리 전침대조군, 고혈압 모델에서 귀혈위자극기군(엑소군)으로 분류하였다.

- 1) 정상군 : 약, 침 처치 없이 3주동안 다른 군과 동일한 절차만을 시행하였다.
- 2) 고혈압 대조군 : 고혈압모델에서 침처치를 하지 않은 군
- 3) 전침대조군 : 고혈압모델에서 침(stainless steel, 0.25 mm 굵기, 1 cm 길이)을 사용해 양측 뒷다리에 자입한 후 왼쪽에는 양극, 오른쪽에는 음극으로 3주동안 매일, 3 mA, 2 Hz로 전기 자극하였다. 족삼리는 앞쪽경골근과 긴뒷발가락펴짐근 사이이며, 외측경골거친면 시작점(경골조면)과 비골머리 바로 아래선의 중간으로 독비에서 비골외측복사까지의 3/16이다.
- 4) 귀혈위자극기군(엑소군) : 고혈압모델에서 고안된 귀혈위자극기를 사람 귀의 강압구혈에 상응하는 부위를 쥐의 귀에 30분동안 자극하였다.

스트레스실험에서는 각 네 집단에 동물수를 6마리씩 사용하였으며, 당뇨실험에서는 각 집단내 7, 7, 8, 8 마리, 본태성 고혈압 실험에서는 각 7, 10, 10, 10 마리가 사용되었다. 구속스트레스에 의한 고혈압 유발군은 3주동안 매일 일정한 시간에 2시간씩 구속스트레스(immobilization stress)를 가하였다. 귀혈위자극기군은 30분간, 하루 2회 귀혈위자극기(엑소)로 귀 강압구 혈위를 자극하였으며, 전침대조군은 3 mA, 2 Hz의 강도로 하루 2회 족삼리를 30분간 전기자극하였다. 당뇨병에 의한 고혈압유발군은 citrate buffer에 streptozotocin(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)을 용해시킨 후 60 mg/kg의 용량으로 꼬리정맥에 투여하였다. 투여 2일 후 꼬리에서 약간의 혈액을 채취하여 혈당측정기(Accutrend GC, Boehringer Mannheim, Germany)를 이용해 측정하였을 때, 180 mg/dl 이상인 쥐만을 실험에 이용하였다. 귀혈위자극기군은 귀를 30분간 귀혈위자극기(엑소)로 자극하였고, 전

침대조군은 3 mA, 2 Hz로 족삼리를 30분간 자극하였다. 본태성고혈압군(SHR) 중 귀혈위자극기군은 10분간 귀혈위자극기(엑소)를 이용하여 귀 강압구 혈위를 10분간 자극하였으며, 전침대조군은 3 mA, 2 Hz의 강도로 족삼리에 10분간 자극하였다.

3. 체중(Body Weight), 심박수(Heart rate), 혈압(Blood pressure) 측정
체중은 2일에 한번씩, 심박수와 혈압은 tail-cuff occlusion 방식을 이용해 3일에 한번씩 측정하였다. 심박수 및 혈압측정을 위해 혈압측정기(Powerlab, MLT1010 pulse transducer, AD instrument, 호주)와 Grass polygraph(Model 79)를 이용하였다.

4. 귀혈위자극기(Fig. 1)

개발된 귀혈위자극기는 크게 저주파발생부 회로부, 충·방전 회로부, 마이크로컴퓨터 회로부로 구성된다.

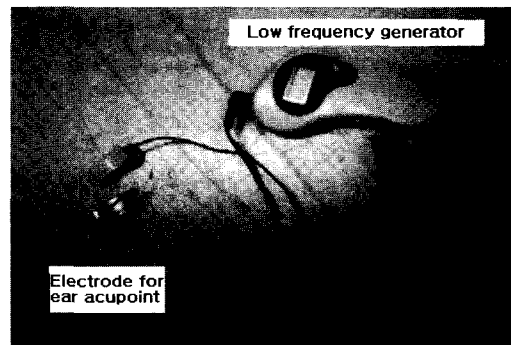


Fig. 1. Auriculoelectrostimulator(Exso)

1) 저주파발생 회로

저주파발생 회로는 전기자극 발생장치이다. 또한, 입력전원을 인체에 마이크로쇼크(micro shock)를 주지 않는 범위에서 증폭하기 위하여 트랜스포머를 사용하였다. 트랜스포머는 사람마다 감지하는 자극의 세기가 다르므로, 낮은 자극에서부터 순차적으로 미세하게 강도의 세기를 조절하기 위한 것이다. 저항 R1과 R2에 인가되는 신호 P22와 P23는 마이크로칩에서 출력되는 신호로서 교번적으로 입력되어 트랜지스터 Q1과 Q2를 구동하는 base 전류를 출력하게 된다. 먼저, P22에 의하여 Q1이 구동하게 되면, 전류는 Vcc에서 출발하여 D1을 거쳐 Q1으로 흐르게 되고, 트랜스포머는 입력전압을 증폭하게 된다. OUT1과 OUT2는 각각 귀의 강압구혈로 연결된다(Fig. 2).

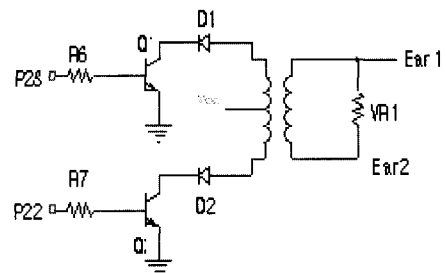


Fig. 2. 저주파발생 회로

2) 충·방전 회로

충·방전 회로는 귀 강압구혈의 높은 생체전위를 일정시간 동안 충전 및 방전하기 위한 기기의 회로도이다. 마이크로칩에 의한 P21에 펄스가 인가되면 트랜지스터 Q3가 구동하게 되고 C1에 충전되어 있던 전압은 R5를 거쳐 접지로 방전된다(Fig. 3).

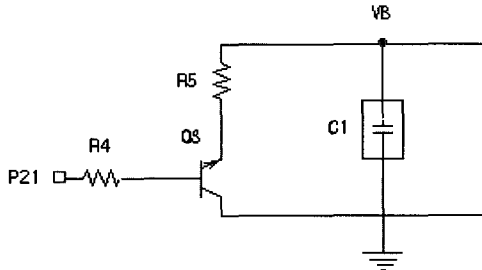


Fig. 3. 충·방전 회로

3) 마이크로컴퓨터 회로

마이크로컴퓨터(마이컴) 회로는 커패시터와 크리스탈 발진기로 구성된 진동 회로로부터 신호를 입력받거나 상기한 각 회로에 제어신호를 출력하여 전체적인 회로의 제어를 위한 회로이다. 마이컴 회로의 구동은 입력전원과 진동 회로로부터 주어지며, 정해진 시간주기로 전류강도와 저주파 발생 신호 및 충·방전 신호의 주기를 조절하기 위해 해당 프로그램에 의한 스위칭 제어를 수행할 수 있도록 자체적으로 시간 카운팅이 이루어진다.

5. 통계처리

고혈압유발동물모델에서의 혈압강하에 대한 전기자극 귀혈위자극기의 효과는 ANOVA와 Tukey 사후검증법을 이용하여 집단간 유의성을 $p < 0.05$ 수준에서 검증하였다.

결 과

1. 당뇨병성 고혈압 모델에서의 효과

1) 체중

정상군(Normal)은 지속적인 체중 증가를 보였으며, 당뇨병성 고혈압군(DM-control, DM-Exso, DM-ST36)은 유발 2일째부터 정상군에 비해 유의적으로 체중증가가 지체되었다. 19일째 전침 대조군(DM-ST36)이 대조군보다 체중이 더욱 감소한 것을 제외하고는 체중지체에 대한 혈위 처치 효과는 없었다.

2) 혈압

당뇨성고혈압 대조군(DM-Control)은 정상군(Normal)에 비해 9, 15, 18, 21일째 유의적인 혈압 증가를 보였으며, 당뇨병성고혈압군 중 엑소처치군(DM-Exso), 족삼리군(DM-ST36)은 21일째 대조군에 비해 유의적으로 혈압이 감소되었다(Fig. 4).

3) 심박수

당뇨성 고혈압 대조군(DM-Control)의 심박수는 12일, 15일째에 정상군(Normal)에 비해 감소되었다($p < 0.05$). 당뇨병성고혈압 쥐에서 귀혈위자극기와 족삼리처치는 심박수에 효과를 나타내지 않았다(Fig. 5).

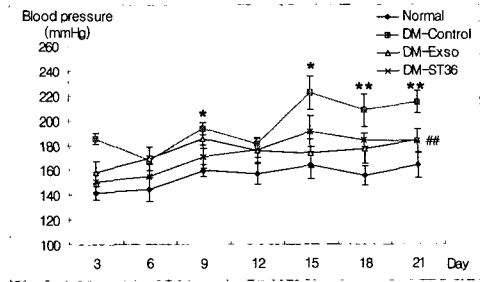


Fig. 4. Changes of blood pressure in diabetic rats during 3 weeks. It was compared among untreated normal (Normal), untreated diabetic (DM-Control), Exso-applied diabetic(DM-Exso), and ST36-acupunctured diabetic rats(DM-ST36). Values shown are mean \pm SE. * and ** mean $p < 0.05$ and $p < 0.01$ compared to normal group, respectively. ## means $p < 0.01$ from control group(Control).

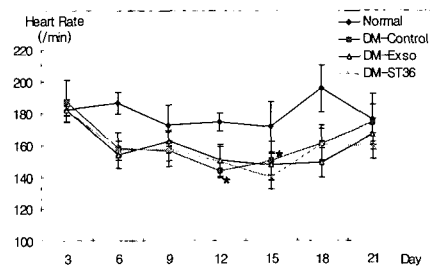


Fig. 5. Changes of heart rate in diabetic rats. It was compared among untreated normal (Normal), untreated diabetic(DM-Control), Exso-applied diabetic(DM-Exso), and ST36-acupunctured diabetic rats(DM-ST36). Values shown are mean \pm SE. * means $p < 0.05$ compared to normal group.

2. 스트레스성 고혈압 모델에서의 효과

1) 체중

구속스트레스를 가했을 때, 스트레스 대조군(Stress-Control)은 7일째 정상군에 비해 몸무게 차이를 보일 뿐, 나머지 측정일에서는 차이를 보이지 않았으며, 대조군과 처치군과의 차이도 없었다.

2) 혈압

구속스트레스에 의해 15일, 21일째 혈압이 유의적으로 증가되었다(각각 $**p < 0.01$). 족삼리처치(Stress-ST36)와 귀혈위자극기 처치는 15일, 21일째 대조군에 비해 혈압감소효과를 보였다(Fig. 6). 두 처치군 사이에는 유의적인 차이가 없었다.

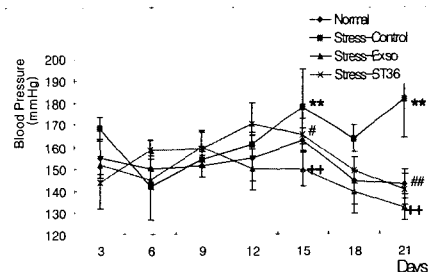


Fig. 6. Changes of blood pressure induced by immobilization stress in hypertensive rats. It was compared among untreated normal (Normal), untreated stressed(Stress-Control), Exso-applied stressed (Stress-Exso), and ST36-acupunctured stressed rats (Stress-ST36). Values shown are mean \pm SE. * and ** mean $p < 0.05$ and $p < 0.01$ compared to normal group, respectively. # and ## means $p < 0.01$ from control group(Control). ++ means $p < 0.01$ from control group.

3) 심박수

구속스트레스에 의해 대조군의 심박수는 12일, 15일째에 정상군(Normal)에 비해 증가하였다(**p<0.01, *p<0.05). 엑소처치군(Stress-Exso)은 12일, 15일째에 스트레스에 의한 심박수증가를 억제하였다(+p<0.05). 그러나, 족삼리는 스트레스에 의한 심박수 증가에는 효과를 보이지 않았다(Fig. 7).

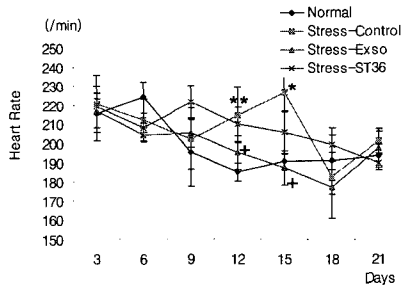


Fig. 7. Changes of heart rate induced by immobilization stress in hypertensive rats. It was compared among untreated normal (Normal), untreated stressed(Stress-Control), Exso-applied stressed (Stress-Exso), and ST36-acupunctured stressed rats(Stress-ST36). Values shown are mean ± SE. * and ** mean p<0.05 and p<0.01 compared to normal group, respectively. + means p<0.05 from control group(Control).

3. 본태성 고혈압 모델에서의 효과

1) 체중

본태성고혈압 동물모델군은 정상혈압동물군에 비해 체중증가가 억제되었으며, 체중증가를 지체에 대해 족삼리, 귀혈위자극기는 효과가 없었다.

2) 혈압

본태성고혈압 쥐는 정상군에 비해 혈압의 지속적인 증가를 보였으며(p<0.01), 귀혈위자극기와 족삼리 처치는 실험 시작 9일째부터 감소하는 경향을 보였고, 12일째부터 유의하게 억제되었다(Fig. 8. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

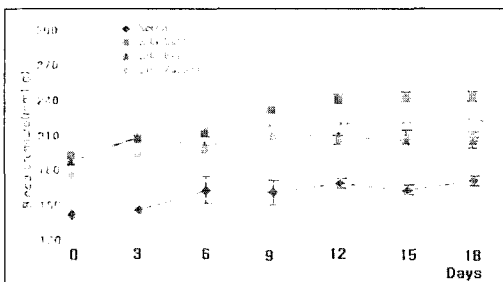


Fig. 8. Changes of blood pressure in Spontaneous hypertensive rats(SHR). Changes of blood pressure in SHR during 3 weeks. It was compared among untreated normal (Normal), untreated SH(SHR-Control), Exso-applied SH(SHR-Exso), and ST36-acupunctured SH rats(SHR-Zusanli) every 3rd day. Values shown are mean ± SE. *, **, and *** mean p<0.05, p<0.01 and p<0.001 compared to control group, respectively.

3) 심박수

본태성고혈압 동물모델의 심박수는 정상군에 비해 높게 나타났다(*p<0.01). 그러나, 귀혈위자극기와 족삼리 전침치료군에서 대조군과의 차이는 없었다(Fig. 9).

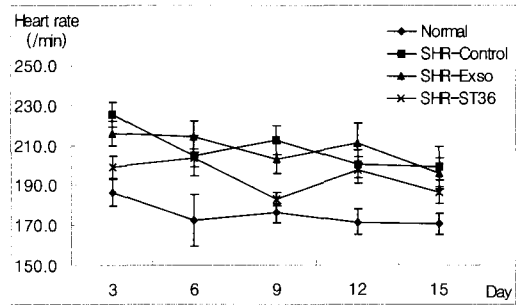


Fig. 9. Changes of heart rate in spontaneous hypertensive rats. It was compared among untreated normal (Normal), untreated SH(SHR-Control), Exso-applied SH(SHR-Exso), and ST36-acupunctured SH rats(SHR-Zusanli). Values shown are mean.

고찰

침은 임상적으로, 실험적으로 고혈압에 효과적인 것으로 보고되고 있다. WHO에서는 고혈압 예방에서 2단계 등급의 고혈압에서 침이 효과적으로 쓰일 수 있음을 보고하였다²⁾. Guo 등은 침자극시 87명의 환자에서 수축기혈압이 유의적으로 감소하였고, 정상인에게는 수축기, 이완기 혈압에 영향을 미치지 않음을 보고하였다³⁾. 반대로, Williams 등은 태초, 족삼리, 곡지 자극시 대조군에 비해 이완기 혈압을 낮춤을 보고하였다⁴⁾. 몇몇의 보고서에 의하면, 귀지압 및 침자극은 고혈압 환자에서 약처치군보다 더욱 효과적이었으며, 혈중 지질농도도 감소되었다고 하였다^{4,9-10)}.

그러나, 이러한 침의 효과에도 불구하고, 몇몇 보고에 의하면 침에 대한 두려움과 부작용을 염려해 꺼리는 경우가 있고, 바쁜 생활로 인해 병원을 찾아가기 힘들다는 단점을 가지고 있어 기존 약처치에 비해 꺼리는 경우가 있다고 하였다⁷⁾. 본 실험에서는 자극하기 쉬운 이침혈을 선정하여 이 침위를 간편하게 자극할 수 있는 귀혈위자극기(엑소)를 개발하여 고혈압 실험동물 모델에서 혈압에 관한 효과를 검토하였다.

Solun 등은 당뇨병 환자에서 귀의 침자극은 다리 혈관의 확장을 일으켜 당뇨병으로 인한 동맥혈전증을 치료하는 데 효과적임을 보고하였다¹¹⁾. 본 실험에서 streptozotocin 투여에 의한 당뇨병고혈압모델에서 9일째부터 혈압이 증가되었고, 21일째 귀혈위자극기는 족삼리 처치와 같은 수준의 혈압강하효과를 나타내었다. 심박수 또한 귀혈위자극기 처치군이 심박수 억제 경향성을 보이다 21일째 치료 효과가 유의적으로 나타났다.

스트레스에 의한 고혈압 모델에서 Li 등은 vPAG의 Nitric oxide의 매개로 침이 혈압억제를 보인다고 하였고⁹⁾, Jin 등은 침이 혈액점도 변화 및 혈압에 직접적인 영향을 미친다고 하였다¹⁴⁾. 본 실험에서 스트레스성 고혈압쥐는 정상군에 비해 지속적인 혈압 증가 경향을 보였으며, 귀혈위자극기 처치군의 혈압이 12일째부터 지속적으로 감소되어 족삼리 처치와 동일한 효과를 나타내었고, 심박수 또한 15, 21일째에 실험대조군에 비해 억제되었다.

Yu는 본태성고혈압 환자 291 case에서 귀자극군은 약처치군보다 효과적이었으며, 혈중지질농도의 유의적인 감소와 심방성 부정맥 조절효과를 나타냈으며, 귀 지압은 본태성고혈압에 효과적임을 증명하였다⁴⁾. Ganoniuk 등도 본태성고혈압 환자에서 이

침과 귀 전침자극을 하였을 때, 두 군 모두 뇌 혈액순환 개선 효과를 보였으며, 귀 전침자극이 더욱 우수함을 보고하였다¹²⁻¹³. 본태성고혈압 쥐는 정상군에 비해 혈압의 지속적인 증가를 보였으며, 귀혈위자극기는 실험 시작 9일째부터 감소하는 경향을 보였고, 12일째부터 유의하게 억제되었으며 이는 족삼리 처치와 동일한 효과를 나타내었다. 심박수에서는 각 처치군 사이에서는 차이가 없었다.

결 론

본 연구는 귀혈위자극기를 이용해 각 고혈압동물모델에서 고혈압에 미치는 효과를 검토하였다. 당뇨병고혈압 모델에서 귀혈위자극기는 15일째부터 족삼리와 같은 수준의 혈압강하효과를 보였으며, 심박수는 21일째 유의적인 효과를 나타내었다. 스트레스에 의한 고혈압 모델에서 귀혈위자극기 처치군의 혈압이 12일째부터 지속적으로 감소되어 족삼리 처치와 동일한 효과를 나타내었고, 심박수 또한 15일째에 실험대조군에 비해 억제 효과를 보였다. 본태성고혈압 모델에서 귀혈위자극기 처치군은 실험 시작 9일째부터 혈압 감소 경향을 보였고, 12일째부터 유의하게 억제되었으며 이는 족삼리 처치와 동일한 효과를 나타내었다. 위결과와 같이 본 귀혈위자극기는 당뇨병고혈압모델, 스트레스성고혈압모델, 본태성고혈압모델에서 혈압저하 및 심박수 저하에 유의적인 효과를 나타내었으며, 혈압치료에 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 김경환, 이우주의 약리학강의 제 4판, 447-465, 의학문화사, 서울, 1998.
2. Sainani GS : Non-drug therapy in prevention and control of hypertension. *J Assoc Physicians India*, 51,1001-6, 2003.
3. Labarthe D, Ayala C : Non-drug therapy in hypertension prevention and control. *20(2)*,249-63, 2002.
4. Monaenkov AM : Reversal of left ventricular hypertrophy during acupuncture therapy in patients with initial stages of essential hypertension, *Am J Acupunct* 12,313-320, 1984.
5. Guo W, Ni G : The effects of acupuncture on blood pressure in different patients. *J Tradit Chin Med*.

- 23(1),49-50, 2003.
6. Ganoniuk P, Leonova MV, Sherkovina T, Lotova VG : The effect of auricular electroacupuncture on the initial manifestations of cerebral circulatory failure in hypertension patients. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*.6,31-4, 1990(in abstracts).
7. Shafiq N, Gupta M, Kumari S, Pandhi P : Prevalence and pattern of use of complementary and alternative medicine in hypertensive patients of a tertiary care center in india. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 41(7),294-8, 2003.
8. Williams T, Mueller K, Cornwall MW : Effect of acupuncture-point stimulation on diastolic blood pressure in hypertensive subjects : a preliminary study. *Phys Ther*. 71(7), 523-9, 1991.
9. Zhou R, Zhang Y, Wang J, Chang H, Fang J, Chen E, Xie J, Liu M : Antihypertensive effect of auriculoacupoint pressing therapy - clinical analysis of 274 cases. *J Tradit Chin Med*. 11(3),189-92. 1991.
10. Zhou Y, Chen Q, Hou Z, Chen Y : Experimental research on treatment of hypertension with acupuncture, *J Tradit Chin Med*. 13(4),277-80, 1993.
11. Solun MN, Liaifer Al : Acupuncture in the treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities. *Probl Endokrinol(Mosk)*. 37(4),20-3, 1991(in abstracts).
12. Gaponiuk P, Leonova MV : The clinical efficacy of auricular electroacupuncture in treating hypertension patients. 1,13-5, 1990(in abstracts).
13. Jin YX, Fu Q, Guo XQ : Effects of electroacupuncture of "Zusanli" acupoint on high blood pressure and blood hyperviscosity in stress rats. *J Tongji Med Univ*. 12(4),209-15, 1992.
14. Li L, Yin-Xiang C, Hong X, Peng L, Da-Nian Z : Nitric oxide in vPAG mediates the depressor response to acupuncture in stress-induced hypertension rats. *Acupunc Electrother Res*. 26(3),165-70. 2001.
15. Yu P, Li F, Wei X, Wu R, Fu C : Treatment of essential hypertension with auriculoacupressure. *J Tradit Chin Med*. 11(1),17-21, 1991.