

疎風湯이 고혈압과 동맥혈관에 미치는 영향

최석진 · 김희택¹ · 조학준² · 김호현*

세명대학교 한의과대학 생리학교실, 1: 세명대학교 한의과대학 안이비인후과학교실,

2: 세명대학교 한의과대학 원전외사학교실

Effects of *SoPung-Tang* extract on Hypertension and Common Carotid Artery

Seok Jin Choe, Hee Taek Kim¹, Hak Jun Jo², Ho Hyun Kim*

Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Semyung University,

1: Department of Ophthalmology and Otolaryngology, College of Oriental Medicine, Semyung University,

2: Department of oKorean Medical Classics, College of Oriental Medicine, Semyung University

This study was undertaken to define the effect of *SoPung-Tang* extract on hypertension in spontaneous hypertensive rat and norepinephrine-induced arterial contraction in rabbit. In order to investigate the effect of *SoPung-Tang* extract on contracted rabbit carotid arterial strips, transverse strips with intact or damaged endothelium were used for the experiment using organ bath. To analyze the mechanism of *SoPung-Tang* extract-induced relaxation, *SoPung-Tang* extract infused into contracted arterial strips induced by norepinephrine after treatment of indomethacin, N ω -nitro-L-arginine, methylene blue or tetraethylammonium chloride. Blood pressure was significantly decreased five days after administration of *SoPung-Tang* extract. *SoPung-Tang* extract relax arterial strip with endothelium contracted by norepinephrine, but in the strips without endothelium, *SoPung-Tang* extract-induced relaxation was significantly inhibited. *SoPung-Tang* relax arterial strip contracted by norepinephrine, but in the strips contracted by high K⁺, *SoPung-Tang* extract-induced relaxation was significantly inhibited. The endothelium-dependent relaxation induced by *SoPung-Tang* extract was decreased by the pre-treatment of N ω -nitro-L-arginine or methylene blue, but it was not observed in the strips pre-treated with indomethacin or tetraethylammonium chloride. When Ca²⁺ was applied, the strips which were contracted by norepinephrine in a Ca²⁺-free solution, arterial contraction was increased. But pre-treatment of *SoPung-Tang* extract inhibited contractile response to Ca²⁺. We suggest that *SoPung-Tang* could be applied effectively for hypertension and may suppress influx of extra-cellular Ca²⁺ through the formation of nitric oxide in the vascular endothelial cells.

Key words : hypertension, arterial contraction, nitric oxide, *SoPung-Tang*

서론

혈액순환은 심에 의하여 혈액의 순환이 推動되고, 肝에 의하여 혈액의 저장과 혈류량의 조절이 이루어지므로^{1,2}, 심의 血脈을 주관하는 기능과 肝의 藏血하는 기능이 혈액순환에 있어서 중추적인 역할을 한다.

따라서 혈액순환과 관련한 心血管系 질환의 다수가 肝·心

* 교신저자 : 김호현, 충북 제천시 신월동 산21-1, 세명대학교 한의과대학

· E-mail : binbae@semyung.ac.kr, · Tel : 043-649-1343

· 접수 : 2005/11/02 · 수정 : 2005/12/05 · 채택 : 2005/12/14

의 病態生理와 연계되어 발생하는 것으로 인식하고 있으며³, 특히 肝陽 또는 肝風이 亢盛되거나, 心火가 上炎된 경우에 발생하는 주요 증상인 頭痛·眩暈·耳鳴·卒然昏倒·面紅·目赤·心煩·肢體麻木·易怒·精神昏迷·言語不利 및 腰膝無力 등은 고혈압에서 수반되는 제반 증상들과 많은 상관성을 가지고 있다^{4,5}.

고혈압의 대부분을 차지하는 본태성 고혈압은 심박출량의 증가나 말초혈관저항의 증가로 동맥혈압이 상승된 것으로^{6,7}, 한의학에서는 주로 風과 火를 病因으로 파악하고 있으며^{1,8}, 치료에 있어서도 涼肝·清熱·熄風·滋陰의 治法과 이에 상응하는 약물을 활용하고 있다⁹.

疎風湯은 萬病回春⁹⁾에 “治風中在肺 惡風寒 拘急不仁 先用此解表”라고 최초로 수록된 이후 中風 初期의 中腑證에 활용되어 왔으며¹⁰⁾, 특히 초기 뇌혈전증 환자의 반신불수·언어장애·의식장애 등 신경학적 증상의 악화를 방지하는 효과가 있는 것으로 보고되었고¹¹⁾, 실험연구로는 혈압강하효능¹²⁾과 항고지혈증 효능¹³⁾이 있는 것으로 보고되었다.

따라서 疎風湯의 中風 치료효과와 혈압강하작용을 風과 火熱의 邪氣가 過亢變動을 유발하고^{14,15)}, 經脈에 侵襲하여 血行障礙를 유발하는 특성^{5,15)}과 연계시켜 볼 때, 疎風湯은 祛風시키는 약리작용을 통하여 혈압의 조절에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

이에 저자는 疎風湯이 고혈압에 미치는 영향과 혈압조절에 있어서 효과적으로 작용하는 혈관의 긴장성 조절에 미치는 영향에 대한 실험연구를 통하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 한약 추출물의 제조

疎風湯 20첩을 round flask에 넣고, 증류수 2000ml을 가하여 2 시간 동안 가열 추출하였다. 추출액을 여과한 후 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결 건조하여 80g의 분말을 얻었다.

Table 1. Prescription of SoPung-Tang

構成藥物	生藥名	重量
羌活	<i>Angelicae Koreanae Radix</i>	3.00 g
防風	<i>Sileris Radix</i>	3.00 g
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	3.00 g
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	3.00 g
赤茯苓	<i>Hoelen</i>	3.00 g
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	3.00 g
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	3.00 g
烏藥	<i>Linderae Radix</i>	3.00 g
白芷	<i>Angelicae Radix</i>	3.00 g
香附子	<i>Cyperi Rhizoma</i>	3.00 g
桂枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	1.12 g
細辛	<i>Asiasari Radix</i>	1.12 g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.12 g
合計		33.36 g

2. 혈액순환에 미치는 영향 측정

1) 실험동물의 처치

Spontaneous hypertensive rat(SHR) 9주령 6마리를 1군으로 하여 대조군, 실험군으로 구분하였다. 실험군에는 疎風湯 분말을 증류수에 용해하여 0.06mg/kg씩 1일 2회 경구투여 하였고, 대조군은 증류수만 경구투여 하였다.

2) 혈압 측정

혈압 측정은 SHR 흰쥐를 37℃ 항온기에서 10분간 방치하여 일정체온을 유지하게 한 다음 physiograph(PowerLab, Australia)

를 이용하여 미동맥에서 측정하였다.

3) 혈류량 및 혈류속도 측정

실험 7일째 urethane(1.25g/kg)을 SHR 흰쥐의 복강내에 주사하여 마취를 유도한 후 복강을 절개하여 복부 대동맥을 노출시킨 다음 laser doppler blood flowmeter(Omegaflow, Japan)를 이용하여 혈류량과 혈류속도를 측정하였다.

3. 혈관의 등장성 수축 측정

1) 실험절편의 제작

체중 2kg 내외의 newzealand white 토끼를 Chloral Hydrate (0.6g/kg, 정맥주사)로 마취한 후 경부를 절개하여 총경동맥을 적출하였다. 적출한 총경동맥을 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution(NaCl 125.4, KCl 4.9, CaCl₂ 2.8, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 15.8, KH₂PO₄ 1.2, glucose 12.2mM, pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관주위의 연조직과 지방을 제거한 다음 2mm 크기의 고리형태 혈관절편을 제작하였다. 실험절편은 내피세포가 존재하는 절편과 내피세포가 제거된 절편으로 구분하여 제작하였으며, 내피세포의 제거는 가는 솜 막대로 분질러 제거하였다.

2) 등장성 수축 측정

실험절편은 95%의 O₂와 5%의 CO₂ 혼합가스로 포화된 37℃의 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution이 peristaltic pump를 통하여 3ml/min의 속도로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5ml)에 현수하여 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등장성 수축의 변화를 기록하였다. 실험절편은 organ bath에서 1시간 회복시킨 후 Micromanipulator(Narishige N₂, Japan)를 이용하여 피동장력 1g을 부하하고 다시 1시간 회복시킨 다음 실험에 사용하였다. 연속되는 실험에는 실험 종료 후 1시간 회복시킨 다음 실험을 시행하였으며, 수축의 변화는 physiograph(PowerLab, Australia)로 연속 기록하였다.

① 疎風湯이 norepinephrine(NE)으로 수축된 혈관에 미치는 영향
실험절편에 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯을 농도별로 투여하여 수축의 변화를 기록하였다.

② 혈관내피세포가 疎風湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편과 혈관내피세포가 제거된 실험절편에 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

③ Indomethacin(IM)의 전처치가 疎風湯의 혈관이완에 미치는 영향
혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 IM 10μM을 15분간 전처치하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 IM을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

④ Tetraethylammonium chloride(TEA)의 전처치가 疎風湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 TEA 100μM을 15분간 전처치하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 TEA를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑤ Nω-nitro-L-arginine(L-NNA)의 전처치가 疎風湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 L-NNA 100μM을 15분간 전처치하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 L-NNA를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑥ Methylene blue(MB)의 전처치가 疎風湯의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 MB 10μM을 15분간 전처치하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 MB를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑦ 疎風湯의 전처치가 세포의 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편을 Ca²⁺-free solution에서 疎風湯 3.0mg/ml으로 10분간 전처치하고 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 Ca²⁺ 1mM을 투여하여 疎風湯을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑧ 疎風湯이 potassium chloride(KCl)로 수축된 혈관에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록하고, 다시 KCl 60mM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 疎風湯 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

4. 통계처리

실험결과는 평균과 표준편차로 나타내었으며, 혈관의 수축에 대해서는 실제 수축의 크기와 최고 수축에 대한 백분율을 함께 나타내었다. 실험군 사이의 비교는 sigma plot 4.1을 이용하여 student's t-test를 시행하였고, 유의성은 P<0.05로 판정하였다.

실험성적

1. 소풍탕이 고혈압에 미치는 영향

혈압의 변화에서 증류수를 투여한 대조군에 비하여 疎風湯을 투여한 실험군에서 5일째에 유의성 있는 혈압강하효과를 나타내었다(Table 2).

Table 2. Effects of SoPung-Tang extract on the blood pressure of the spontaneous hypertensive rats.

Measured time during administration period(day)	Mean blood pressure(mmHg)	
	Control	Test
0	163.4 ± 13.4	163.0 ± 13.2
1	177.9 ± 13.0	190.3 ± 16.8
2	194.2 ± 13.7	195.1 ± 27.6
3	195.5 ± 11.2	204.5 ± 18.8
4	191.4 ± 23.2	193.5 ± 17.7
5	192.5 ± 8.1	176.3 ± 15.7 *
6	185.8 ± 14.6	173.8 ± 13.1

Values are mean±standard deviation(n=6). Control, Administration of distilled water twice daily for 6 days. Test, Administration of SoPung-Tang extract 0.06mg/kg twice daily for 6 days. * P<0.05, significantly different from the value with control.

2. 소풍탕이 혈류량과 혈류속도에 미치는 영향

혈류량과 혈류속도의 변화에서 증류수를 투여한 대조군에 비하여 疎風湯을 투여한 실험군에서 혈류량은 증가되고 혈류속도는 감소되는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 3).

Table 3. Effects of SoPung-Tang extract on the blood flow and blood velocity of the spontaneous hypertensive rats.

Group	Blood flow(ml/min/100g)	Blood velocity(Hz)
Control	18.10 ± 3.89	5.66 ± 1.06
Test	21.45 ± 6.43	5.30 ± 0.77

Values are mean±standard deviation(n=6). Control, Administration of distilled water twice daily for 6 days. Test, Administration of SoPung-Tang extract 0.06mg/kg twice daily for 6 days.

3. 소풍탕이 NE로 수축된 혈관에 미치는 영향

疎風湯은 NE에 의한 수축 1.31±0.12g에 비하여 0.1mg/ml에서 1.41±0.14g, 0.3mg/ml에서 1.44±0.14g의 수축으로 각각 7.1%, 9.6%의 유의성있는 수축의 증가를 나타내었고, 1.0mg/ml에서 1.01 ± 0.23g, 3.0mg/ml에서 0.54 ± 0.16g의 수축을 나타내어 각각 17.0%, 62.3%의 유의성있는 이완효과를 보였다(Fig. 1).

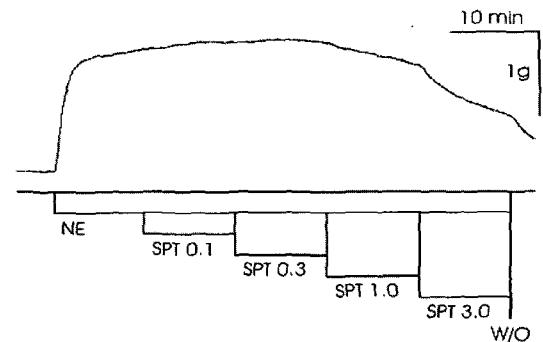


Fig. 1. Representative recordings showing the effects of SoPung-Tang extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine 10μM. SPT, SoPung-Tang extract(mg/ml). W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

4. 혈관내피세포가 소풍탕의 혈관이완에 미치는 영향

疎風湯은 내피세포가 존재하는 경우 NE에 의한 수축 1.23±0.18g에 비하여 0.65±0.23g의 수축을 나타내어 50.3%의 이완효과가 있었으나, 내피세포가 제거된 경우 NE에 의한 수축 1.36±0.26g에 비하여 1.15±0.28g의 수축으로 15.9%의 이완효과를 나타내어 내피세포의 제거로 疎風湯의 혈관이완효과가 유의성있게 억제되었다(Fig. 2).

5. IM의 전처치가 소풍탕의 혈관이완에 미치는 영향

疎風湯은 IM을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.30±0.12g에 비하여 0.72±0.18g의 수축을 나타내어 44.6%의 이완효과가 있었고, IM을 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.50±0.13g에 비하여 0.72±0.28g의 수축으로 51.9%의 이완효과를 보여 IM의 전처치는 疎風湯의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 3).

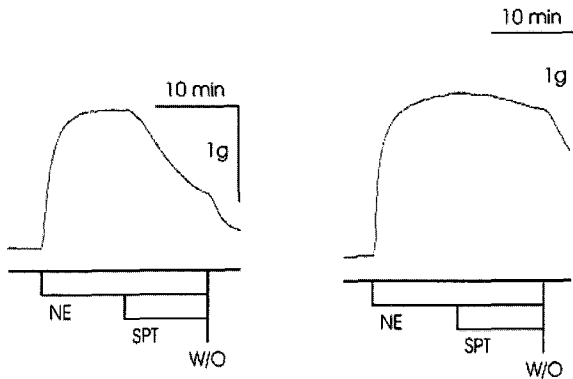


Fig. 2. Representative recordings of the effects of *SoPung-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium(left) or damaged endothelium(right) induced by NE. NE, norepinephrine 10 μ M. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

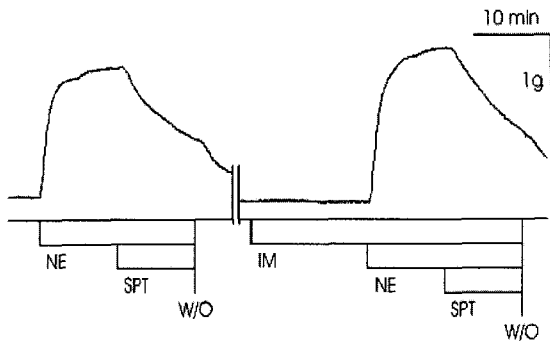


Fig. 3. Representative recordings of the effects of pretreatment of IM on the endothelium-dependent relaxation induced by *SoPung-Tang* extract. IM, indomethacin 10 μ M. NE, norepinephrine 10 μ M. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

6. TEA의 전처치가 소풍탕의 혈관이완에 미치는 영향

疎風湯은 TEA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.41 \pm 0.22g에 비하여 0.75 \pm 0.28g의 수축을 나타내어 47.5%의 이완효과가 있었고, TEA를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.75 \pm 0.30g에 비하여 0.94 \pm 0.28g의 수축으로 46.4%의 이완효과를 보여 TEA의 전처치는 疎風湯의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 4).

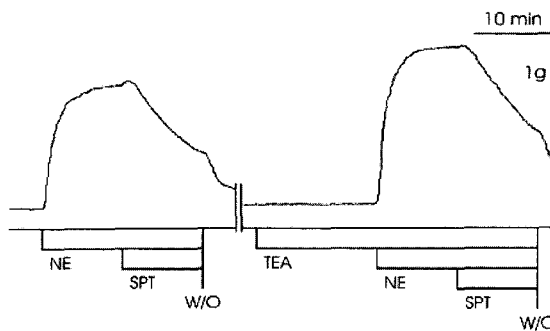


Fig. 4. Representative recordings of the effects of pretreatment of TEA on the endothelium-dependent relaxation induced by *SoPung-Tang* extract. TEA, tetraethylammonium chloride 100 μ M. NE, norepinephrine 10 μ M. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

7. L-NNA의 전처치가 소풍탕의 혈관이완에 미치는 영향

疎風湯은 L-NNA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.36 \pm 0.13g에 비하여 0.73 \pm 0.18g의 수축을 나타내어 46.4%의 이완효과가 있고, L-NNA를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.97 \pm 0.20g에 비하여 1.46 \pm 0.20g의 수축으로 25.8%의 이완효과를 나타내어 L-NNA의 전처치로 疎風湯의 혈관이완효과가 유의성 있게 억제되었다(Fig. 5).

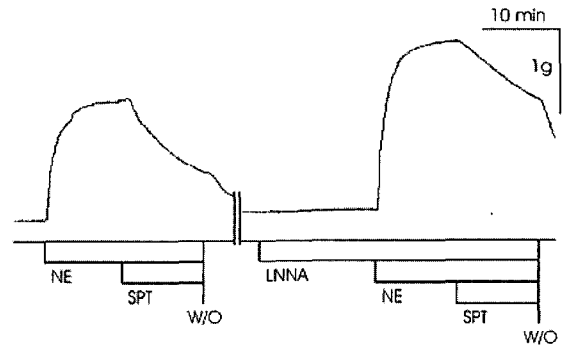


Fig. 5. Representative recordings of the effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *SoPung-Tang* extract. L-NNA, N ω -nitro-L-arginine 100 μ M. NE, norepinephrine 10 μ M. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

8. MB의 전처치가 소풍탕의 혈관이완에 미치는 영향

疎風湯은 MB를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.54 \pm 0.17g에 비하여 0.72 \pm 0.19g의 수축을 나타내어 47.2%의 이완효과가 있었고, MB를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.83 \pm 0.28g에 비하여 1.25 \pm 0.32g의 수축으로 31.8%의 이완효과를 보여 MB의 전처치로 疎風湯의 혈관이완효과가 유의성 있게 억제 되었다(Fig. 6).

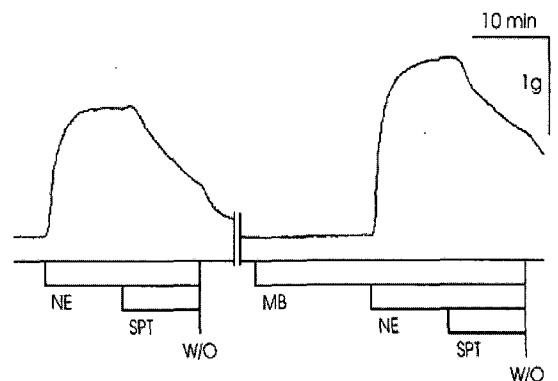


Fig. 6. Representative recordings of the effects of pretreatment of MB on the endothelium-dependent relaxation induced by *SoPung-Tang* extract. MB, methylene blue 10 μ M. NE, norepinephrine 10 μ M. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

9. 소풍탕의 전처치가 세포의 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향

疎風湯을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 0.53 \pm 0.11g에 비하여 Ca²⁺을 투여하였을 때 1.14 \pm 0.11g의 수축으로 유의성 있는 수축의 증가를 나타내었고, 疎風湯을 전처치한 경우 NE에

의한 수축 $0.33 \pm 0.11g$ 에 비하여 Ca^{2+} 을 투여하였을 때 $0.63 \pm 0.18g$ 의 수축으로 유의성있는 수축의 증가를 나타내었다. 그러나 疎風湯을 전처치하지 않은 경우에 비하여 전처치한 경우 NE에 의한 수축과 Ca^{2+} 의 첨가에 따른 수축이 유의성있게 감소하였다(Fig. 7).

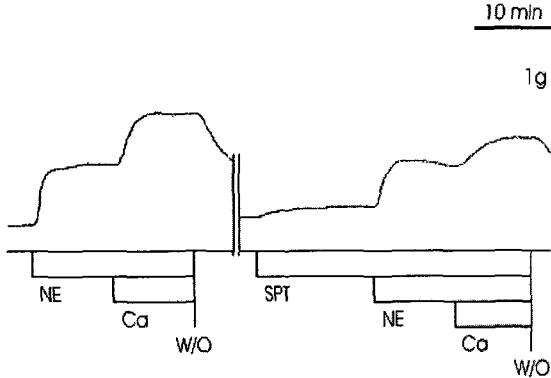


Fig. 7. Representative recordings of the effects of pretreatment of *SoPung-Tang* extract on contractile response to additive application of Ca^{2+} in the strips which were contracted by NE in Ca^{2+} -free solution. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. NE, norepinephrine 10 μ M. Ca, calcium chloride 1mM. W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

10. 소풍탕이 KCl로 수축된 혈관에 미치는 영향

疎風湯은 NE에 의한 수축 $1.29 \pm 0.22g$ 에 비하여 $0.77 \pm 0.18g$ 의 수축을 나타내어 40.6%의 유의성 있는 이완효과를 보였으나, KCl에 의한 수축 $1.39 \pm 0.20g$ 에 비하여 $1.39 \pm 0.22g$ 의 수축으로 유의한 수축의 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 8).

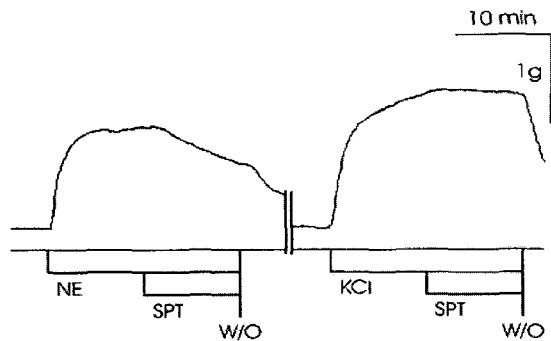


Fig. 8. Representative recordings of the effects of *SoPung-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium induced by KCl. NE, norepinephrine 10 μ M. SPT, *SoPung-Tang* extract 3.0mg/ml. KCl, potassium chloride 60mM.

고찰

혈액의 순환은 肝藏血 · 心主血脈 · 脾統血 · 肺主氣 · 腎主施泄 등 五臟 생리기능의 조화를 바탕으로 발현되는 기능으로^{2,16)}, 心이 血脈을 주관하여 혈액의 순환을 推動하고, 肝이 藏血 · 散血하여 각 臟腑와 經絡으로의 혈류량을 조절하므로, 心과 肝이 혈액순환에서 중추적인 역할을 한다²⁾. 따라서 순환기계와 관련된 질환 역시 肝 · 心의 病態生理와 연계되어 발생하는 경우가 많으며^{5,17)}, 특히 肝陽이나 肝風 및 心火의 亢盛으로 발생하는 頭痛 ·

眩暈 · 口眼喎斜 · 卒然昏倒 · 半身不遂 · 精神昏迷 · 言語不利 등의 증은 심박출량의 증가나 말초혈관의 수축으로 인하여 동맥혈압이 상승된 상태인 고혈압에서 수반되는 제반 症狀과 많은 상관성을 갖고 있다^{7,17,18)}.

혈압의 조절에는 심장의 박출량과 박동수 및 말초혈관의 저항이 관여하는데, 특히 말초혈관의 저항이 크게 영향을 미치므로 혈관의 긴장성 조절이 혈압의 조절에 효과적으로 작용하게 된다¹⁹⁾. 또한 혈관의 긴장성 조절에는 크게 자율신경계 · 혈관활성물질 · 혈관내피세포에서 유리되는 수축인자와 이완인자의 작용에 따라 조절되며, 혈관내피세포에서 유리되는 이완인자로는 prostacyclin · nitric oxide(NO) · endothelium derived hyperpolarizing factor(EDHF)가 알려져 있다. 한의학에서는 주로 風과 火를 고혈압의 病因으로 파악하고 있으며^{1,8)}, 치료에 있어서도 涼肝 · 清熱 · 熄風 · 滋陰의 治法과 이에 상응하는 약물을 활용하고 있다⁵⁾. 따라서 風邪의 침범으로 발생한 中風의 초기에 활용되면서 혈압강하효능이 있는 것으로 보고된 疎風湯^{10,12)}은 發表祛風하는 羌活과 防風²⁰⁾, 理氣消痰시키는 陳皮와 半夏^{20,21)}, 行氣시키고 調氣하는 烏藥과 香附子^{20,21)}, 散風시키는 白芷와 細辛²⁰⁾의 祛風理氣시키는 약리작용이 혈압강하효능을 나타낼 수 있을 것으로 판단하였다. 이에 저자는 疎風湯이 고혈압과 수축혈관에 미치는 영향에 대하여 실험연구하였다.

실험결과 疎風湯은 실험 5일째에 자발성 고혈압 백서의 혈압을 유의성있게 하강시켰으며, 복부 대동맥에서 혈류량은 증가시키고 혈류속도는 감소시키는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다. 疎風湯은 NE로 수축된 혈관에 대하여 고농도에서 이완효과를 나타내었고, 혈관의 내피세포가 제거된 경우에 이완효과가 억제되는 것으로 보아 疎風湯의 혈관이완작용에 혈관내피세포가 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다.

위의 결과를 바탕으로 疎風湯의 혈관이완효과에 내피세포성 이완인자 즉 prostacyclin, nitric oxide, EDHF가 작용하는지의 여부에 대하여 검증하였다. 혈관내피세포성 이완인자의 하나인 prostacyclin은 내피세포의 arachidonic acid로부터 cyclooxygenase와 prostacyclin synthase에 의해 합성 · 분비되어 혈관평활근으로 확산되어 들어가며 혈관을 이완시키는 작용을 한다^{22,23)}. IM은 NO와 EDHF의 분비에는 영향을 미치지 않으면서 cyclooxygenase의 활성을 억제하여 prostacyclin의 생성을 차단하는 것으로 알려져 있다²³⁾.

疎風湯의 혈관이완효과에 prostacyclin이 작용하는지를 규명하기 위하여 IM을 전처치하여 prostacyclin의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에서도 疎風湯은 동일한 혈관이완효과를 나타내어 prostacyclin의 작용에 의한 이완효과는 아닌 것으로 나타났다. 내피세포 의존성 과분극인자(EDHF)는 EDRF와 다른 경로로 합성되어 K^+Ca -channel을 활성화시켜 막전압의 과분극을 유발함으로써 수축을 억제한다^{24,26)}. TEA는 potassium-channel blocker로서 작용하여 막전압의 과분극을 억제하는 것으로 보고되어 있다²⁶⁻²⁸⁾. 疎風湯의 혈관이완효과가 EDHF에 의한 것인지를 규명하기 위하여 TEA의 전처치로 EDHF의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에서도 疎風湯은 동일한 혈관이완효과를 나타내어 EDHF를 통한 이완효과는 아닌 것으로 판단된다. NO는

대표적인 내피세포성 이완인자로 내피세포의 L-arginine으로부터 nitric oxide synthase(NOS)에 의해 합성·분비되어 혈관평활근으로 확산되어 혈관을 이완시키게 된다^{29,31}). L-NNA는 내피세포에서 NOS를 억제하여 NO의 생성을 차단시키는 것으로 알려져 있다^{32,33}). 疎風湯의 혈관이완효과에 대한 NO의 작용여부를 검증하기 위하여 L-NNA를 전처리하여 NO의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 경우에 疎風湯의 혈관이완효과가 억제되어 疎風湯은 NO의 작용을 통하여 혈관이완효과를 나타내는 것으로 판단된다. 혈관이완의 기전에 있어서 NO는 혈관평활근에서 soluble guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 cyclic GMP 농도를 증가시키고, 증가된 cyclic GMP에 의하여 평활근세포내 Ca²⁺농도를 증가시키는 여러 경로들이 억제되어 혈관평활근이 이완된다^{34,36}). MB는 혈관내피세포에서 생성된 NO가 혈관평활근내에서 soluble guanylate cyclase를 cyclic GMP로 전환시키는 과정에 작용하여 cyclic GMP의 형성을 차단하는 것으로 알려져 있다^{23,29,34}). 본 실험에서 MB를 전처리하여 cyclic GMP의 형성을 차단한 후 NE로 수축된 혈관에서 疎風湯의 혈관이완효과가 억제되어 疎風湯의 혈관이완작용은 NO가 혈관평활근에서 cyclic GMP를 활성화하는 기전을 통하여 이완효과를 나타내는 것으로 나타났다.

평활근의 수축은 평활근 세포내의 sarcoplasmic reticulum과 mitochondria 등에서 유리되는 Ca²⁺과 세포외에서 유입되는 Ca²⁺에 의하여 일어나는 것으로^{37,38}) 본 실험에서 疎風湯이 세포외 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향을 검증하였다. Ca²⁺-free solution에서 NE로 수축을 유발시킨 후 Ca²⁺을 투여하였을 때는 혈관의 수축이 크게 증가하는 것을 관찰할 수 있었으나, 疎風湯을 전처리한 후 동일한 실험을 하였을 때는 혈관수축의 증가가 억제되어 疎風湯이 세포외 Ca²⁺의 유입을 차단시킨 것으로 판단된다. 세포외에서 유입되는 Ca²⁺은 receptor-operated Ca²⁺ channel³⁹)과 voltage-operated Ca²⁺ channel^{40,41})을 통하여 유입되므로, KCl의 처치로 voltage-operated Ca²⁺ channel을 통하여 세포외 Ca²⁺을 유입^{42,43})시켜 혈관을 수축시킨 후 疎風湯을 투여하여 NE로 수축된 혈관에서의 이완효과와 비교하였다. 疎風湯은 NE로 수축된 혈관에서는 이완효과를 나타내었으나 KCl로 수축된 혈관에서는 이완효과가 억제되어 receptor-operated Ca²⁺ channel을 차단함으로써 혈관을 이완시키는 것으로 판단된다.

이상의 실험결과 疎風湯은 혈압강하효능과 혈관내피세포의 존성 이완효과를 가지고 있으며, 혈관이완효과의 기전은 내피세포에서 유리되는 nitric oxide의 생성을 통하여 혈관평활근에서 cyclic GMP를 활성화시킴으로써 세포외 Ca²⁺의 유입을 차단하는 기전에 의한 것으로 판단된다.

따라서 疎風湯은 혈관의 긴장성을 조절함으로써 고혈압에 대하여 치료효능을 나타낼 것으로 생각되고, 혈압강하효능은 風邪를 제거함으로써 혈관의 과항변동, 즉 수축을 억제하는 약리기전이 작용할 것으로 사료된다.

결 론

疎風湯이 고혈압과 혈압과 혈관저항에 미치는 영향에 대한

실험연구를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

疎風湯은 본태성 고혈압 흰쥐에 대하여 실험 5일째에 유의성 있는 혈압강하효과를 나타내었다. 疎風湯은 본태성 고혈압 흰쥐에 대하여 혈류량은 증가시키고 혈류속도는 감소시키는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다. 疎風湯은 NE로 수축된 혈관에 대하여 1.0mg/ml, 3.0mg/ml에서 이완효과를 나타내었으나, KCl로 수축된 혈관에 있어서는 이완효과를 나타내지 않았다. 疎風湯의 혈관이완효과는 내피세포가 제거된 혈관에서 이완효과가 유의성있게 억제되었다. 疎風湯의 혈관이완효과는 IM과 TEA의 전처치에 영향을 받지 않았으나, L-NNA와 MB의 전처치로 이완효과가 유의성 있게 억제되었다. Ca⁺⁺-free solution에서 疎風湯의 전처치는 NE에 의한 수축과 Ca⁺⁺의 첨가에 따른 수축의 증가를 모두 억제하였다.

이상의 실험결과 疎風湯은 혈압강하효능과 혈관이완효능이 있는 것으로 판명되었으며, 그 이완효과는 혈관평활근에 직접 작용하여 NE receptor를 차단하거나, 혈관내피세포에서 nitric oxide의 생성을 통하여 세포외 Ca⁺⁺의 유입을 차단함으로써 혈관을 이완시킬 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문은 한국산업기술재단 지역전략산업 석박사인력양성사업 연구비지원에 의하여 이루어졌음

참고문헌

1. 金完熙, 高血壓治療의 辨證에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌, 3(2):3-13, 1982.
2. 盛增秀, 王 琦, 臟象概說, 上海, 上海科學技術出版社, pp 24-27, 36-40, 104-105, 123-133, 1980.
3. 沈在玉, 金德鎬, 禹弘楨, 金秉雲, 血液流變과 中風誘發에 關한 考察, 大韓韓醫學會誌, 9(1):84-88, 1988.
4. 金完熙, 崔達永, 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp 158-165, 1990.
5. 何紹奇, 現代中醫內科學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp 263-268, 1991.
6. 서울대학교 의과대학, 심장학, 서울, 서울대학교 출판부, pp 207-211, 1987.
7. Gross, F., Robertson, J.I.S., Arterial Hypertension, G.K. Hall & Co., 5:1-6, 1980.
8. 金世吉, 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 對한 東西醫學的 比較, 大韓韓醫學會誌, 16(1):96-117, 1995.
9. 龔廷賢, 萬病回春, 人民衛生出版社, 北京, pp 54-55, 1984.
10. 安日會, 金東雄, 中風初期에 應用되는 疎風湯에 對한 東西醫學的 考察, 大韓韓醫學會誌, 13(2):253-258, 1992.
11. 정장근, 안일회, 소풍탕이 뇌혈전증 초기환자에 미치는 영향, 원광대 논문집, 5(1):181-195, 1995.
12. 정장근, 문병순, 소풍탕이 실험동물의 심혈관계에 미치는 영향, 대한한방내과학회지, 16(1):197-213, 1995.

13. 권영철, 이경섭, 소풍탕 및 가미소풍탕이 고지혈증에 미치는 영향, 경희대 논문집, 5:269-279, 1982.
14. 黃寅秀, 風の生理的認識, 大韓韓醫學會誌, 11(2):170-179, 1990.
15. 楊維傑, 黃帝內經素問譯解, 서울, 成輔社, pp 96, 633, 662-663, 1980.
16. 許 浚, 東醫寶鑑, 서울, 大城出版社, p 106, 1984.
17. 上海中醫學院, 中醫內科學, 香港, 中華商務聯合印刷有限公司, pp 453-454, 1975.
18. 趙光勝, 高血壓, 上海, 上海科學技術文獻出版社, pp 123-125, 1991.
19. Levi, R. Therapies for perioperative hypertension: Pharmacodynamic considerations, Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl., 37(99):16-19, 1993.
20. 李尙仁, 本草學, 圖書出版 修書院, pp 201-202, 221-224, 229-231, 348-349, 344-345, 369-371, 371-372, 1981.
21. 李時珍, 本草綱目, 高文社, 서울, pp 693-698, 1115-116, 1987.
22. Vanhoutte, P.M., Houston, D.S. Platelets and vascular occlusion, Platelets, endothelium, and vasospasm, Circulation, 72(4):728-734, 1985.
23. Vanhoutte, P.M., Rubanyi, G.M., Miller, V.M., Houston, D.S. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium, Ann. Rev. Physiol., 48:307-320, 1986.
24. Feletou, M., Vanhoutte, P.M. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle, Br. J. Pharmacol., 93:515-524, 1988.
25. Suzuki, H., Chen, G., Yamamoto, Y., Miwa, K., Nitroarginine-sensitive and -insensitive components of the endothelium-dependent relaxation in the guinea-pig carotid artery, Jpn. J. Physiol., 42(2):335-347, 1992.
26. Feletou, M., Girard, V., Canet, E. Different Involvement of Nitro Oxide in Endothelium-Dependent Relaxation of Porcine Pulmonary Artery and Vein: Influence of Hypoxia, J. of Cardiovascular Pharmacology, 25:665-673, 1995.
27. Hecker, M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor - fact or fiction?, News Physiol. Sci., 15:1-5, 2000.
28. Yokota, Y., Imaizumi, Y., Ansano, M., Matsuda, T., and Watanabe, M. Endothelium-derived relaxing factor released by 5-HT: distinct from nitric oxide in basilar arteries of normotensive and hypertensive rats, Br. J. Pharmacol., 113:24-330, 1994.
29. Johns, R.A. Endothelium-derived relaxing factor ; Basic review and clinical implications, J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 5(1):69-79, 1991.
30. Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G., Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, Nature, 327:524-526, 1987.
31. Palmer, R.M., Rees, D.D., Ashton, D.S., Moncada, S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation, Biochem. Biophys. Res. Commun., 153(3):1251-1256, 1988.
32. Moore, P.K., al-Swayeh, O.A., Chong N.W.S., Evans R.A., Gibson A. L-NG-nitro arginine(L-NOARG), a novel, L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation in vitro, Br. J. Pharmacol., 99:408-412, 1990.
33. Nandor, M., Una, S.R., John, D.C. Endothelial cGMP does not regulate basal release of endothelium-derived relaxing factor in culture, Am. J. Physiol., 63:L113-L121, 1992.
34. Ignarro, L.J., Harbison, R.G., Wood, K.S., and Kadowitz, P.J. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: Stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid, The J. of Pharmacology and Experimental therapeutics, 237(3):893-900, 1986.
35. Noboru, F., Yoichi, I., Masayoshi, S., Yoshiyasu, W., Masashi, W., Michinobu, H. Effects of L-NG-monomethyl arginine on the cyclic GMP formations in rat mesenteric arteries, Japan J. Pharmacol., 58:55-60, 1992.
36. Rapoport, R.M., Murad, F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP, Circulation Research, 52(3):352-357, 1983.
37. Deth, R., Breemen, C. van, Relative contributions of Ca^{++} influx and cellular Ca^{++} release during drug induced activation of the rabbit aorta, Pflügers Arch., 348(1):13-22, 1974.
38. Fabiato, A., Fabiato, F. Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from adult human, dog, cat, rabbit, rat, and frog hearts and from fetal and new-born rat ventricles, Annals New York Academy of Sciences, pp 491-521, 1978.
39. Cynthia Cauvin, Cornelis van Breemen. Different Ca^{2+} Channels Along the Arterial Tree, Journal of Cardiovascular Pharmacology 7(Suppl.4), New York, pp S4-S10, 1985.
40. 서석효, 세포의 Ca^{2+} 와 Ca 길항제들이 내피세포성 이완인자의 분비에 미치는 영향, 동국의학 (2):25-35, 1994.
41. 서석효, Ca^{2+} 와 저분극 유발인자들이 내피세포의존성 과분극과 내피세포성 이완인자의 분비 및 작용에 미치는 영향, 서울대학교 대학원, 1993.
42. 박태식, 내피세포 의존성 혈관이완에 대한 $Na^+ - K^+$ pump의 영향, 서울대학교 대학원, 1991.
43. J.M. Farley, P.R. Miles. Role of Depolarization in Acetylcholine-Induced Contractions of Dog Trachealis Muscle, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.201:199-205, 1977.