

원저

우황청심원이 정상인의 동맥경직도에 미치는 영향

이준우*, 문상관, 박성욱, 정우상, 박정미, 고창남, 조기호, 배형섭, 김영석

경희대학교 한의과대학 2내과학교실, 포천중문외과대학교 분당차한방병원 내과*

Effects of Uwhangchungsimwon on Arterial Stiffness

Jun-woo Rhee*, Sang-kwan Moon, Seong-uk Park, Woo-sang Jung, Jung-mee Park, Chang-nam Ko, Ki-ho Cho, Hyung-sup Bae, and Young-suk Kim

Department of Cardiovascular and Neurologic Diseases(Stroke Center) College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea
Department of Oriental internal medicine, College of Medicine, Pochun CHA University, Korea

Objectives : Uwhangchungsimwon (UC) is one of the famous herbal medicine frequently used for stroke, hypertension, and atherosclerosis, etc. Therefore, we intended to examine if UC could have therapeutic effect on arterial stiffness by assessing Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI).

Methods : We enrolled 38 healthy male subjects (28±4.41 years old) and divided them into two groups (UC and control group). The UC group (N=22) were treated with 1 pill of UC and monitored by CAVI every hour for 6 hours. The control group(N=16) did not receive any medicine and were also monitored by CAVI the same manner as the UC group. In both group, we also assessed each subject's Yin-Yang pattern score by the diagnostic scoring system. In analysis, we compared the difference of CAVIs between the UC and the control group considering subject's Yin-Yang pattern.

Results : There was no significant difference in the change of CAVI between the UC and the control group. After excluding Yang-pattern subjects in both group, however, we could observe that CAVI decreased significantly 5 hours after UC administration compared with the corresponding CAVI in the control group (P=0.025). In the repeated measure analysis, the between-subjects effect had statistical significance (P=0.035).

Conclusion : According to these results, we suggest that UC have therapeutic effect on arterial stiffness especially after taking oriental medical diagnosis into consideration.

Key Words : Arterial Stiffness, Uwhangchungsimwon, Cardio-ankle vascular index

서론

동맥경직은 나이가 들면서 생기는 수축기 혈압과 맥압 상승의 가장 큰 위험 인자이며 좌심방비대나 좌

심부전, 동맥류의 형성과 파열 그리고 중풍이나 심근 경색 신부전을 야기하는 작은 혈관들의 동맥경화 형성에 큰 영향을 미친다¹⁾.

동맥경직의 진행을 확인하고 그것의 치료효과를 확인하는데 있어, 최근에는 맥파전달속도가(이하 PWV) 널리 이용이 되고 있다²⁾. 기존 연구에 의하면 NO synthase의 억제제는 PWV로 측정된 동맥경직도를 증가시키는 것으로 들어났으며, 다른 보고에서도 PWV

교신저자 : 문상관
주소 : 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 2내과학교실
전화 : 02-958-9289 팩스 : 02-958-9132
E-mail : skmoon@khu.ac.kr

를 이용해서 뇌경색 환자의 동맥경직도에 대한 berapost sodium의 예방적 효과에 관한 연구가 이루어졌다³⁾. 최근의 연구들은 angiotensin blockade, vitamin E, statin 계통의 약물 그리고 항고지혈증 약들이 신장투석환자들의 PWV증가를 예방하는 것으로 밝혀졌다^{4,5,6,7)}. 최근에는 동맥 경직도를 진단하기 위해서 baPWV를 보완한 지수인 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)를 이용하고 있다⁸⁾.

우황청심원은 중풍, 고혈압, 동맥경화증 등에 주로 반응되는 처방으로 뇌세포보호효과^{9,10)}와 뇌 모세혈관의 확장¹¹⁾, 항고혈압¹²⁾ 뇌혈관반응도 증가¹³⁾ 등의 효과가 보고되고 있다. 특히 우황청심원이 기존 보고

를 통해 혈관을 확장시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있기 때문에 동맥경직도에 대해서 일정한 영향을 미칠 것으로 가정할 수 있다. 그러나 아직까지 이러한 가정에 대하여 연구된 기존 보고가 없어 연구의 필요성이 있었다.

본 연구에서는 우황청심원이 동맥 경직도에 미치는 영향을 평가하기 위하여 우황청심원 투여 전후에 CAVI를 이용하여 동맥경직도를 측정하여 대조군과 비교하는 것을 목적으로 하였고 아울러 한의학의 기본적 변증인 음양변증을 고려하여 우황청심원이 동맥 경직도에 미치는 영향에 관한 분석을 시도하였다.

Table 1. Composition of Uwhangchungsimwon

Constitute herbs	Scientific name (Family)	Amount(mg/pill)
Rhizoma Dioscoreae	<i>Dioscorea batatas</i> DECNE.(Dipscoreaceae)	315.0
Radix Glycyrrhizae(broiled)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.(Leguminosae)	225.0
Radix Ginseng	<i>Panax ginseng</i> C.A.MEY.(Araliaceae)	112.5
Pollen Typhae(parched)	<i>Typha orientalis</i> PRESL.(Typhaceae)	112.5
Massa Medicata Fermentata(parched)		112.5
Cornu Bubali	<i>Bubalus bubalis</i> L.(Bovidae)	79.0
Glycine semen Germinatum(parched)	<i>Glycine max</i> MERR.(Leguminosae)	79.0
Cortex Cinnamomi	<i>Cinnamomum cassia</i> PRESL.(Lauraceae)	79.0
Asini Gelantium	<i>Equus aninus</i> L.(Equidae)	79.0
Radix Paeoniae Alba	<i>Paeonia lactiflora</i> PALL.(Ranunculaceae)	67.5
Radix Liriopes	<i>Liriope platyphylla</i> WANG et TANG(Liliaceae)	67.5
Radix Scutellariae	<i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI(Labiatae)	67.5
Radix Angelicae gigantis	<i>Angelica gigas</i> NAKAI(Umbelliferae)	67.5
Radix Ledebouriellae	<i>Ledebouriella divaricata</i> HIROE(Umbelliferae)	67.5
Rhizoma Atractylodis macrocephalae	<i>Atractylodes macrocephala</i> KOIDZ.(Compositae)	67.5
Radix Bupleuri	<i>Bupleurum falcatum</i> L.(Umbelliferae)	56.5
Radix Platycodi	<i>Platycodon grandiflorum</i> A.DC.(Campanulaceae)	56.5
Semen Armeniacae amarum	<i>Prunus armeniaca</i> L.(Rosaceae)	56.5
Poria	<i>Poria cocos</i> WOLF(Polyporaceae)	56.5
Rhizoma Cnidii	<i>Cnidium officinale</i> MAKINO(Umbelliferae)	56.5
Calculus Bovis	<i>Bos taurus domesticus</i> GMELIN(Bovidae)	45.0
Cornu Saigae Tataricae	<i>Saiga tatarica</i> L.(Bovidae)	45.0
Borneolum Syntheticum	<i>Dryobalanops aromatica</i> GAERTN. f.(Dipterocarpaceae)	45.0
Moschus	<i>Moschus moschiferus</i> L.(Cervidae)	37.5
Radix Ampelopsis	<i>Ampelopsis japonica</i> MAKINO(Vitaceae)	30.0
Rhizoma Zingiberis(baked)	<i>Zingiberis officinale</i> Rosc(Zingiberaceae).	30.0
Fructus Jujubae	<i>Zizyphus jujuba</i> MILL(Rhamnaceae)	1200.0
Mel	<i>Apis mellifera</i> L.(Apidae)	1000.0
Gold		q.s.

연구방법

1. 대상

연구대상자는 경희대학교 한의과대학을 통해서 모집된 건강한 남성 자원자로 임상시험에 참가에 동의하며 약물을 복용하거나 고혈압이나 고지혈증과 같은 심혈관계 질환에 대한 과거력을 갖고 있지 않은 자를 대상으로 하였다. 모집결과 선정된 연구대상자 38명의 평균나이는 28세 \pm 4.41세였으며 최저 24세, 최고 38세이었다. 대상자들은 우황청심원 투여군(이하 시험군)과 대조군의 2 그룹으로 나뉘었으며 대상자 38명중에서 시험군은 22명 대조군은 16명이었다. 2 군 모두에서 참가자는 24시간 동안 음주나 흡연이 금지되었다.

2. 연구 재료

우황청심원은 경희대학교 한방병원 처방집에 기술되어 있는 데로 경희의료원 한방병원 약제과에서 제조된 것을 사용하였다(Table 1).

3. CAVI 측정 방법 및 시기

CAVI는 용적-말초혈류측정기(VS-1000, Fukuda denshi, 일본)를 이용하여 측정하였다. 대상자들은 충분히 앉아 있는 후 누워서 측정하였다. 심음을 감지하

는 마이크로폰은 쇄골의 두 번째 늑골간의 왼쪽 가장 자리에 놓여졌다. 좌우 상완과 발목에 cuff를 감고 모니터링하였으며 brachial artery와 tibial artery의 압력 파형이 기록되었다. 상완과 발목의 용적맥파가 10초 동안의 자동 검출분석과 성분조정을 통해 저장되었다.

CAVI의 측정은 시험군과 대조군 모두 오후 1시에 서 7시 사이에 이루어졌다. 시험군의 각 대상자에 대하여 1시간마다 한번씩 다섯 시간동안 CAVI를 측정하였고 총 여섯 번 측정하였으며 매 CAVI 측정마다 대상자에게 5분정도 안정을 취하게 한 후 측정하였다. 시험군은 안정시(baseline) CAVI를 측정하고 즉시 우황청심원 1 pill 복용하고 한 시간후에 두 번째 CAVI를 측정하였으며 그 후 한 시간마다 측정한 반면, 대조군은 안정시 CAVI를 측정하고 아무 것도 복용하지 않고 한 시간 후에 두 번째 CAVI를 측정한 후 한 시간마다 측정하였는데 측정방법은 시험군과 동일하게 하였다. 음양변증은 테라사와의 음양점수 설문표를 이용하여 평가하였는데 35점 이상이면 양증, -35점 이하이면 음증, 35점과 -35점 사이는 음도 양도 아닌 구간으로 평가하였다.

4. 통계분석

데이터의 분석은 SPSS version 11.5(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)를 이용하였다. 모든 결과들은

Table 2. Comparison of general characteristics between the two groups

	UC group(n=22)	Control group(n=16)	P-value
Age, year	26.73 \pm 3.37	29.75 \pm 5.26	N.S
Yin-Yang score	5.80 \pm 28.70	14.22 \pm 16.48	N.S

Table 3. Comparison of CAVI between the UC group and the control group

	UC group(n=22)	Control group(n=16)	P-value*
Base	7.40 \pm 0.68	7.43 \pm 0.38	0.651
1hr	7.23 \pm 0.70	7.48 \pm 0.52	0.095
2hr	7.37 \pm 0.71	7.53 \pm 0.48	0.372
3hr	7.20 \pm 0.61	7.35 \pm 0.49	0.212
4hr	7.49 \pm 0.79	7.56 \pm 0.66	0.630
5hr	7.26 \pm 0.56	7.59 \pm 0.69	0.212

*: by Mann-Whitney U test

평균±표준편차로 표현되었으며 각 측정시점에서 시험군과 대조군 간 CAVI의 비교는 Mann-Whitney U test를 통해 분석되었으며, 반복측정된 CAVI 값의 시험군과 대조군 간 비교는 Repeated Measures analysis of variance ANOVA를 통해 이루어졌다. 모든 분석에서 P값이 0.05이하인 것을 유의한 것으로 판단하였다.

결과

1. 시험군과 대조군의 일반적 특성

두 군간의 나이와 음양점수는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 시험군과 대조군 사이의 CAVI 값 비교

Baseline CAVI값은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 우황청심원 투여 한 시간 후부터 시험군의 CAVI값이 감소하였으며 시험군의 CAVI값은 대조군보다 다소 낮았으나 유의한 차이는 나타나지 않았다(P=0.095). Repeated Measures analysis of variance ANOVA 분석에서도 그리고 시험군과 대조군 간에 (between subjects effect) CAVI값의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

3. 양증을 제외한 후 시험군과 대조군 사이의 CAVI 값 비교

양증군을 제외하고 시험군과 대조군을 비교한 결

과 우황청심원 복용 한 시간후에는 CAVI 값이 시험군에서 감소하여 대조군 보다 낮았지만 유의한 차이는 나타나지 않았다(P=0.098). 그러나 우황청심원 복용 5시간 후 시험군의 CAVI 값은 대조군에 비해 유의하게 낮았다(P=0.025). 반복측정된 CAVI 값의 시험군과 대조군 간 비교를 위해 Repeated Measures analysis of variance ANOVA방법으로 분석한 결과 시험군과 대조군사이에 유의한 차이가 있었다(P=0.035) (Table 4).

고찰 및 결론

동맥경화는 서양사회에서 가장 선행하는 사망 인자로서 어릴 때부터 서서히 시작되어 성인이 되어서도 증상이 없이 진행된다¹⁴⁾. 동맥경화의 심혈관계에 대한 위험도를 비침습적으로 측정하기 위한 여러 가지 방법이 이루어지고 있는데 이들에게는 상완동맥의 flow-mediated dilation(FMD), 맥파전달속도(PWV) 그리고 carotid intima-media thickness(IMT) 등이 있다¹⁵⁾. 최근에는 CAVI라고 불리는 새로운 방법이 ECG, PCG, 상완동맥파와 발목동맥파를 이용해 측정되어 왔는데 이는 전통적인 aortic PWV와 대응 가능하다는 중요한 특징을 가지고 있다¹⁶⁾.

혈관이 경직되는 것을 감소시키려는 약물학적 접근들은 주로 NO-dependent pathway, antioxidants, RAAS inhibitors, TGF-β inhibition, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition, AGE

Table 4. Comparison of CAVI between the UC group and the control group excluding Yang-pattern subjects in both groups

	UC group(n=18)	Control group(n=14)	P-value*
Base	7.37±0.68	7.42±0.36	0.810
1hr	7.11±0.49	7.41±0.51	0.098
2hr	7.25±0.53	7.55±0.51	0.117
3hr	7.08±0.46	7.40±0.48	0.068
4hr	7.46±0.81	7.65±0.66	0.483
5hr	7.26±0.56	7.69±0.69	0.025

*: by Mann-Whitney U test

cross-link breakers 등이 관심을 받아왔다¹⁷⁾. 그중에서도 혈관확장제의 동맥벽에 미치는 효과는 직접적인데 이는 전적으로 동맥중막에 위치한 평활근의 이완을 통해 이루어진다¹⁸⁾. 특히 한약 처방으로서 우황청심원은 기존 연구를 통해 비교적 짧은 시간에 혈관확장작용을 나타내는 것으로 보고되었다.

본 연구에서는 우황청심원이 동맥경직도에 대해서 직접적이고 짧은 시간에 효과를 나타낼 것을 가정하여 5시간 동안 우황청심원의 동맥경직도에 대한 효과를 관찰하였다. 연구 결과 시험군에서 우황청심원 복용 1시간 후에 CAVI값이 감소한 것으로 나타났으며 대조군에 비해서 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다 ($P=0.095$).

한의학에서 치료 처방 선택의 기준으로 변증을 이용하므로 우리는 본 연구의 분석에서도 변증 방법 중 기본이 되는 음양변증을 선택하여 이를 고려한 분석을 시도하는 것이 한의학적 이론에 부합할 것으로 생각하였다. 이를 위하여 음양 변증설문지¹⁹⁾를 통해서 양증군과 음증군 그리고 음양모두 아닌군(이하 비음양군)의 세 군으로 분류하였는데 이 중 양증군에서 우황청심원 복용 후 2명이 가슴이 답답함을 호소하여서 양증군을 제외하고 다시 시험군과 대조군을 비교하였다. 분석 결과 음양변증을 고려하지 않은 결과와 달리 시험군에서 우황청심원 복용 5시간 후 대조군에 비해 CAVI 값이 유의하게 감소하였으며($P=0.025$) 반복측정된 CAVI 값의 시험군과 대조군 간 비교를 위해 Repeated Measures analysis of variance ANOVA 방법으로 분석한 결과 시험군과 대조군 사이에 유의한 차이가 있었다($P=0.035$). 이와 같은 결과는 변증에 따라 한방 처방을 활용해야한다는 한의학 이론과 부합할 뿐만 아니라 한의학 임상연구 방법론 측면에서도 변증을 고려해야 한다는 점에서 시사하는 바가 클 것으로 사료된다.

결론적으로 CAVI를 이용하여 정상인을 대상으로 분석한 결과 우황청심원은 동맥경직도에 유의한 효과가 있는 것으로 평가되었고 특히 한의학 변증 결과 양증이 아닌 대상에서 대조군에 비해 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

참고문헌

1. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):426-44.
2. Fitch RM, Vergona R, Sullivan ME, Wang YX. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovascular Research*. 2001;51:351-358.
3. Nakayama K, Hironaga T, Ishima H, Maruyama T, Masubuchi Y, Kokubun S. The prostacyclin analogue berapost sodium prevents development of arterial stiffness in elderly patients with cerebral infarction. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids* 2004;70:491-494.
4. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992.
5. Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in hemodialysis patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1513-1517.
6. Takenaka T, Kobayashi K, Suzuki H. Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2004;176:405-409.
7. Takenaka T, Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20;811-816.
8. Yamabe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index(CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004;58:S95-98.
9. Cho TS, SM Lee, YB Lee, SI Cho, YK Kim, TH Shin and DK Park. Pharmacological action of Uwhangchungsimwon pill on cerebral ischemia and

- central nervous system. *J. Pharm. Soc. Korea* 1997; 41(6):817-828.
10. Song K, YS Kim, SK Moon, CN Ko, KH Cho, HS Bae, KS Lee. Effects of Uwhangchungsimwon on Cell Viability, Proliferation, and Gene Expression of Human Neuronal Cell Line IMR32. *Am J of Chinese Medicine*. 2001;29(3-4):445-458.
 11. SK Moon, YS Kim, CN Ko, HS Bae, KH Cho, KS Lee. Effect of Uwhangchungsimwon on Expression of Nitric Oxide Synthase and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Human Endothelial Cells. *Am J of Chinese Medicine*. 2003;31(3): 389-402.
 12. EW Choi, MH Cho, SD Shin, WC Mar. The Comparative examination of pharmacological effects of musk containing and civet containing WooHwang ChungSimWon on the hypertension and heart contraction. *Kor J Pharmacogn*. 2000;31(3):310-319.
 13. LD Kim, SP Yun, SH Lee, EJ Kim, BJ Na, DW Jung, WJ Shin, SK Moon, HS Bae. Effects of Uwahngchungsim-won on Systemic Blood Pressure, Pulse Rate, Cerebral Blood Flow, and Cerebrovascular Reactivity in Humans. *J of Korean Oriental Int. Med*. 2004;25(3):440-450.
 14. Viles-Gonzalez JF, Anand SX, Valdiviezo C, Zafar MU, Hutter R, Sanz J, et al. Update in Atherothrombotic Disease. *Mt Sinai J Med*. 2004;71(3): 197-208.
 15. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba, K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2004;173:13-18.
 16. Yamabe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index(CAVI). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58:S95-S98.
 17. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-943.
 18. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struiker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffenss: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):453-8.
 19. Terasawa K. KAMPO. K.K. Standard McIntyre. 1993;80.