

凉肝化痰汤이 고혈압에 미치는 영향

오용성, 안정조, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식
대전대학교 한의과대학 심계내과학교실

The Effect of *Yangganhwadam-tang*(YHT) on Hypertension

Yong-sung Oh, Joung-Jo An, Hyun-kyung Jo, Ho-rhyong Yoo, In-chan Seol, Yoon-sik Kim
Dept. of Internal Medicine College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

ABSTRACT

This experiment was performed to determine the antihypertensive effect of *Yangganhwadam-tang*(YHT) on hypertension in spontaneously hypertensive rat.

The results obtained were as follows:

1. YHT showed scavenging activity on DPPH free radical and SOD-like activity.
 2. YHT significantly decreased heart weight.
 3. YHT significantly decreased blood pressure and pulse.
 4. YHT significantly decreased the level of plasma aldosterone.
 5. YHT significantly decreased the level of norepinephrine.
 6. YHT significantly decreased the levels of potassium and calcium.
 7. YHT significantly decreased the level of BUN.
 8. YHT decreased eosinophilic changes in the heart cells, and dilated renal arterioles stenosis.
- These results suggest that YHT might be effective in treatment and prevention of hypertension.

Key words : *Yangganhwadam-tang*(YHT), Hypertension, DPPH, SOD

1. 서론

급속한 경제발전과 더불어 노인 인구의 증가, 생활수준의 향상으로 인한 식생활의 변화와 함께 동맥경화, 고지혈증, 고혈압과 같은 각종 성인병의 유병률이 급격하게 증가하고 있다^{1,2}. 세계보건기구³와 한국 통계청⁴에 따르면, 암 다음으로 뇌혈관질환, 심장질환 등 순환기계 질병에 의한 사망률이 높게 나타나, 고혈압의 치료 및 예방이 전세계적인

과제로 떠오르고 있다.

고혈압은 만성 순환기계 질환중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 비교적 증상이 없는 편이지만, 뇌졸중, 고혈압성 뇌증, 협심증, 심근경색과 같은 관상동맥질환, 그리고 심부전이나 급사와 같은 치명적인 합병증이 유발될 수 있으므로 보다 적극적인 환자 관리와 치료가 요구된다^{2,5,6}. 고혈압이 있는 성인은 고혈압과 그로 인한 합병증을 미리 예방하여 사회경제적인 손실을 줄이는 것이 대단히 중요하다. 현재 고혈압 치료에 angiotensin II 수용체 길항제, 이노제, ACE 억제제, calcium 길항제, β -차단제, α -차단제 등^{7,8}이 사용되고 있으나 장기

· 교신저자: 김윤식 대전광역시 서구 둔산 2동 1136번지
대전대학교 둔산한방병원 중풍신경센터
TEL: 042-470-9409 FAX: 042-470-9007
E-mail: yoonsik@dju.ac.kr

적인 약물치료에 의한 의료비 부담뿐만 아니라 직·간접적인 부작용이 많이 나타나고 있다^{9,10}.

한의학 古典에서는 고혈압이란 언급이 없으나, 특징적인 자각 증상이 현훈, 두통, 항강, 이명, 안 혼, 심계, 건망, 수족마목 등으로 나타나므로, 中風, 肝風症, 肝陽症, 項強症 등의 범주에 속한다고 볼 수 있다. 원인으로서는 心火亢炎, 肝陽上亢, 陰陽兩虛, 痰濕內阻 등을 들 수 있으며, 清心降火, 平肝潛陽, 清熱化痰, 補氣血 등의 치법이 활용되고 있다^{11,12}.

최근 항고혈압 치료제에 대한 실험적 연구로는 加味滋陰降火湯¹³, 加味除濕順氣湯¹⁴, 加味四物湯¹⁵, 加味天麻鉤藤飲¹⁶, 清熱導痰湯¹⁷, 天麻鉤藤飲加味方¹⁸, 加味順氣活血湯¹⁹ 등이 있으나 清熱化痰, 平肝熄風의 효능이 있는 涼肝化痰湯(YHT)이 혈압에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 대전대학교 부속 한방병원에서 고혈압 및 중풍 초기 환자 치료에 사용되는 YHT를 시료로 혈압강하 효과를 밝히기 위해 세포독성 및 간에 대한 독성검사를 통해 안전성을 검증한 후 DPPH 소거능과 SOD유사활성을 측정하고 자발성 고혈압 쥐의 체중 및 장기의 무게, 혈압 및 심박수, 혈중 aldosterone, catecholamine, 전해질, uric acid, BUN의 농도를 측정하고, 심장, 신장, 간 등의 조직학적 관찰을 시행하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 재 료

1) 약 재

본 실험에 사용한 涼肝化痰湯 (*Yangganhwadantang*: YHT)의 구성 약물은 대전대학교 부속 한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였다. 약물 구성은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The Composition of *Yangganhwadam-tang* (YHT)

韓藥名 (Herbal name)	學名 (Scientific name)	用量(g) (Amount)
桑寄生	<i>Taxillus chinensis</i> (DC.) DANSER	15
夏枯草	<i>Prunellae vulgaris</i> var. <i>lilacina</i> NAKAI	15
牡丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i> ANDR.	10
山梔子	<i>Gardenia jasminoides</i> for. <i>grandiflora</i> MAKINO	10
白芍藥	<i>Paeoniae lactiflora</i> PALL.	10
菊 花	<i>Chrysanthemum</i> <i>morifolium</i> RAMAT.	10
鈞鈞藤	<i>Uncaria</i> <i>rhynchophylla</i> (Miq.) JACKS.	10
牛 膝	<i>Achyranthes bidentata</i> BL.	10
石決明	<i>Haliotis gigantea</i> GMELIN	10
女貞子	<i>Ligustrum lucidum</i> AIT.	10
竹 茹	<i>Phyllostachys nigra</i> var. <i>henonis</i>	10
當 歸	<i>Angelica gigas</i> NAKAI	6
陳 皮	<i>Citrus unshiu</i> MARKOVICH	6
炙甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.	6
Total amount		138

2) 동물 및 사료 조성

본 실험에 사용된 백서는 7주령, 체중 200-220 g의 雌性 Wister Kyoto rat (WKY)와 spontaneously hypertensive rat (SHR)을 실험 당일까지 고형사료(슈퍼피드, 강원도, Korea)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하였다. 실온 22 ± 2°C, 상대습도 50 ± 10%, 조명시간 12시간 (07:00 ~ 19:00), 조도 150 ~ 300 Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다. 사료 조성 내용과 분량은 다음과 같다(Table 2).

Table 2. Composition of Basal Diet

Composition	Content
Crude protein	above 22.1%
Crude fat	above 8.0%
Crude fiber	below 5.0%
Crude ash	below 8.0%
Calcium	above 0.6%
Phosphorus	above 0.4%

3) 시약 및 기기

(1) 시약

Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS; Sigma Co., U.S.A.), RPMI 1640 (Sigma Co., U.S.A.), collagenase A (BM, U.S.A), DNase type I (Sigma Co., U.S.A.), penicillin (Sigma Co., U.S.A.), pyrogallol (Sigma Co., U.S.A.), streptomycin (Sigma Co., U.S.A.), amphotericin B (Sigma Co., U.S.A.), trypsin (invitrogen, U.S.A.), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA; Sigma, U.S.A.), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT; Sigma, U.S.A.), dimethyl sulfoxide (DMSO; Sowa chemical, Japan), 3.8% sodium citrate (Sigma Co., U.S.A.), xylene (Sigma Co., U.S.A.), ethylacetate (Junsei, Japan), potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4 ; Yakuri, Japan), bovine serum albumin (BSA; Sigma, U.S.A.) 등을 사용하였고, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

(2) 기기

본 연구에 사용된 기기는 ice-maker (Vision, Korea), serum separator (녹십자, Korea), centrifuge (Beckman Co., U.S.A.), rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland), deep freezer (Sanyo Co., Japan), freeze dryer (FDU-540, Eyela Co., Japan), autoclave (Hirayama, Japan), ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics Co., U.S.A.), ELISA reader (Molecular Device, U.S.A), roller mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), 한약 유출기 (DWP-1800T, 대웅, Korea), spectrophotometer

(UV-2550, Shimazu, Japan), fluorescence activated cell sorter (FACS, Beckman Co., U.S.A.), non invasive blood pressure system (CODA6, Kent, U.S.A), 전자저울 (CAS, Korea), 생화학기기 (AU400, Olympus, U.S.A), 전해질 측정기 (NOVA5, Japan), 감마 카운터기 (WIZARD 1470, Finland), microtome (Thermo, U.S.A.), 광학현미경 (Nikon, Japan) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 약물 추출

시료 추출 방법은 YHT 2첩을 한약 유출기에 넣고, 정제수 (동원샘물) 1500 ml와 같이 혼합하여 3시간 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 YHT를 분리한 후, 다시 동결건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 23.5 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고 (-80°C)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) *In vitro*

(1) Cell viability 측정

세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 human fibroblast cells(hFCs)를 96 well plate에 2×10^5 cell씩 분주한 후 배양하고, 24시간 후 YHT를 31.25, 62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 투여하였다. 다시 48시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution (0.5mg/ml) 100 μl 씩 첨가하여 4시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을 제거하고 각 well에 100 μl 의 DMSO를 첨가하여 37°C CO₂ 배양기에서 30분 동안 반응 시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

(2) 항산화 활성 측정

① 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) 소거능 측정

150 mM DPPH/EtOH 100 μl 에 YHT를 62.5,

125, 250, 500 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 희석하여 50 μl 씩 첨가한 후 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 반응시켰다. 이를 흡광도 517 nm에서 측정하여 아래의 방법으로 계산하였다.

DPPH 소거능 (%) =

$$\left(\frac{\text{대조군의 흡광도} - \text{YHT 투여군의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}} \right) \times 100$$

② Superoxide dismutase (SOD) 유사활성 측정
YHT 0.2 ml에 tris-HCl buffer(pH 8.5) 2.6 ml과 7.2 mM pyrogallol 0.2 ml를 가하여 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분 반응 후 1 N HCl 0.1 ml로 반응 정지시켰다. 반응액을 420 nm에서 흡광도를 측정하고 buffer를 첨가한 것을 대조군으로 하여 아래와 같이 저해율을 측정하였다.

SOD 유사활성 (%) =

$$100 - \left\{ \left(\frac{\text{YHT 투여군의 흡광도}}{\text{buffer 첨가군의 흡광도}} \right) \times 100 \right\}$$

3) In vivo

(1) 약물 투여

실험동물은 정상군(WKY), 대조군(SHR) 그리고 실험군(SHR-YHT)으로 각 군 6마리씩 실험을 실시하였다. SHR-YHT군에는 성인 기준 하루 두 척 분량 (391.7 mg/kg)으로 4주 동안 매일 YHT를 경구 투여하였고, SHR군은 동량의 증류수를 경구 투여하였다.

(2) 체중 및 장기 무게 측정

① 체중 측정

몸무게는 실험 종료 하루 전에 전자저울을 이용하여 측정하였다.

② 심장과 신장 무게 측정

심장과 신장은 ether로 마취 후 채혈한 다음에 적출하여 지방과 다른 조직들과 수분을 제거한 후 무게를 측정하여 몸무게에 대한 무게를 나타내었다.

(3) 혈압 및 심박수 측정

혈압과 심박수는 혈압측정기를 사용하여 측정하였다. 동물들의 안정을 위해 측정 전에 3회 이상

홀더에 적응을 시켰고, 혈압과 심박수는 10회 이상 측정하여 평균을 결과로 사용하였다.

(4) 채혈 및 혈장 분리

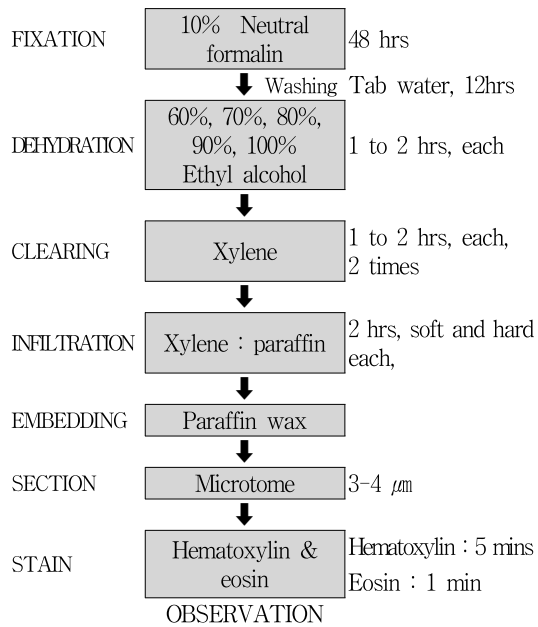
YHT의 투여 종료 후 12시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음 심장에서 12 ml이상의 혈액을 취하여 5 ml을 15 ml conical tube에 넣어 6,500 rpm에 15분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 나머지 6 ml의 혈액을 EDTA 첨가 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다.

(5) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학기기를 이용하여 AST, ALT, BUN, uric acid를 측정하였고, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} 의 측정은 전해질 측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵의학적인 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

(6) Hematoxyline & eosin 염색 관찰

각 실험군 별로 적출한 심장, 신장, 간을 10% 중성 포르말린에 48시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세하여 조직 내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60%에서부터 100% 알코올에 이르기까지 농도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블록을 제작하였다. 제작된 블록은 박절기를 이용하여 3~4 μm 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 흡수 과정을 거친 다음 hematoxyline 과 eosin (H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영 하였다.



Scheme 1. Tissue Preparation Processing.

4) 통계 처리

본 실험에서 얻은 결과를 t-test (JAVA, Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 p 값을 구하였다. 각 대조군 (SHR)을 정상군(WKY)과, 실험군(SHR-YHT)을 대조군(SHR)과 비교하여 $p < 0.05$ 일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 실험결과

1. 독성 평가

1) Cell viability에 미치는 영향

대조군의 세포생존율이 $100 \pm 0.9\%$ 인데 비하여, YHT 31.25, 62.5, 125, 250, 500 μg/ml의 농도에서 각각 98.9 ± 1.9 , 95.3 ± 1.6 , 91.9 ± 4.2 , 85.6 ± 3.1 , $82.4 \pm 2.5\%$ 로 나타났다(Fig. 1).

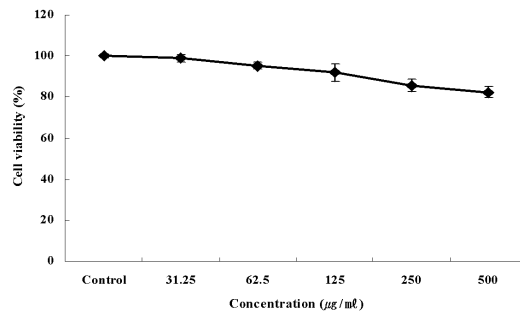


Fig. 1. Cytotoxicity of YHT on Human Fibroblast Cells(hFCs).

Human fibroblast cells (hFCs) were treated with various concentration 31.25, 62.5, 125, 250, 500 μg/ml of the YHT extract.

2) 간 기능 평가

AST는 WKY가 235.7 ± 6.7 IU/l, SHR은 202.7 ± 7.6 IU/l, SHR-YHT는 228.3 ± 18.4 IU/l 으로 나타났다. ALT는 WKY가 41.0 ± 2.6 IU/l, SHR은 43.7 ± 8.1 , SHR-YHT는 42.7 ± 2.3 IU/l 으로 나타났다(Fig. 2).

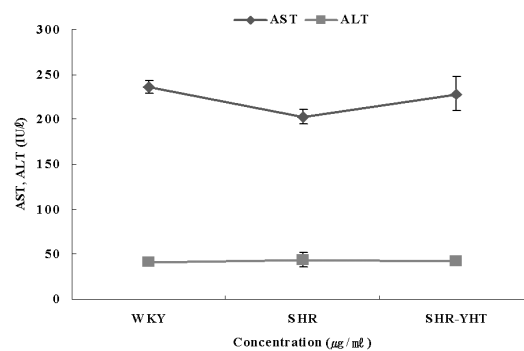


Fig. 2. Effect of YHT on the AST and ALT in spontaneously hypertensive rat(SHR).

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : Spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/500 μl/once a day). Values represent the means ± SD of 6 rats.

2. In vitro

1) 항산화 활성에 미치는 영향

(1) DPPH 소거활성에 미치는 영향

실험결과, YHT 62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g/ml}$ 농도에
서 각각 38.9 ± 6.6 , 56.4 ± 1.9 , 67.7 ± 1.3 , $80.9\pm 0.7\%$ 의
DPPH 소거 활성 효과를 나타내었다(Fig. 3).

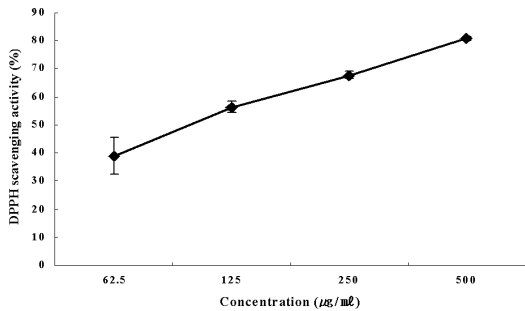


Fig. 3. Scavenging activity of YHT on DPPH free radical.

YHT were reacted with DPPH for 30 minutes at 37°C and the absorbance at 517 nm due to DPPH radical was determined. The results are the mean \pm SD of three independent experiments.

(2) SOD 유사활성에 미치는 영향

실험결과, YHT 62.5, 125, 250, 500 $\mu\text{g/ml}$ 농도에
서 각각 15.7 ± 3.6 , 29.6 ± 0.9 , 36.3 ± 1.3 , $50.1\pm 0.2\%$ 의
SOD 유사활성 효과를 나타내었다(Fig. 4).

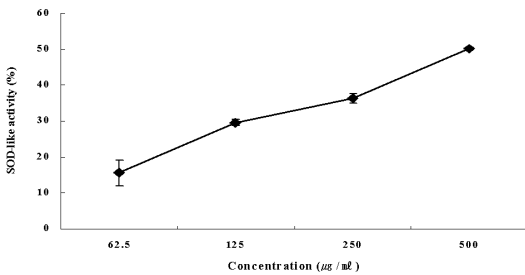


Fig. 4. SOD-like activity of YHT.

YHT were reacted with pyrogallol for 10 minutes at 25°C and the absorbance at 420 nm due to SOD-like activity was determined. The results are the mean \pm SD of three independent experiments.

3. In vivo

1) 체중 및 장기 무게에 미치는 영향

(1) 체중에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 270.3 ± 3.3 g, SHR군은 258.7 ± 3.8 g로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p<0.05$) 감소를 나타내었다. SHR-YHT군은 271.4 ± 7.6 g로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p<0.05$) 증가를 나타내었다(Fig. 5).

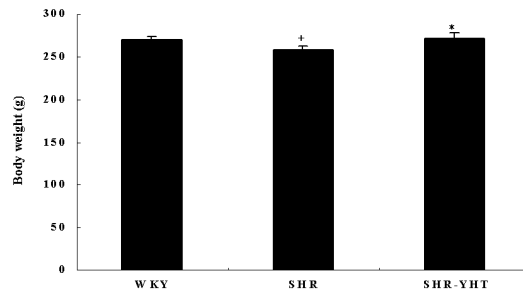


Fig. 5. Effect of YHT on the body weight in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks ($391.7 \text{ mg/kg/} 500 \mu\text{l/once a day}$). Values represent the means \pm SD of 6 rats. + : $p<0.05$ compared with WKY group. * : $p<0.05$ compared with SHR group.

(2) 심장 무게에 미치는 영향

몸무게에 대해 심장의 무게가 WKY군은 3.79 ± 0.26 / B.W. (mg/g), SHR군은 4.20 ± 0.33 / B.W. (mg/g)로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 3.75 ± 0.13 / B.W. (mg/g)로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p<0.05$) 감소를 나타내었다(Fig. 6).

(3) 신장 무게에 미치는 영향

몸무게에 대해 신장의 무게가 WKY군은 3.49 ± 0.09 / B.W. (mg/g), SHR군은 3.56 ± 0.26 / B.W. (mg/g)로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 3.42 ± 0.12 / B.W. (mg/g)로 나타나 SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 7).

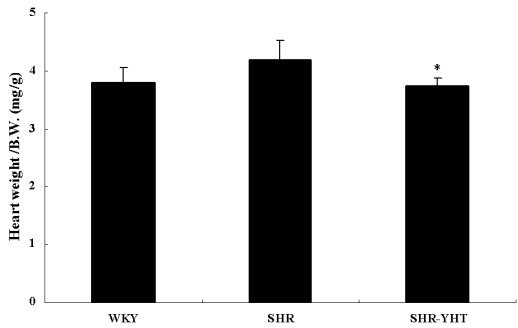


Fig. 6. Effect of YHT on the heart weight in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. * : $p < 0.05$ compared with SHR group.

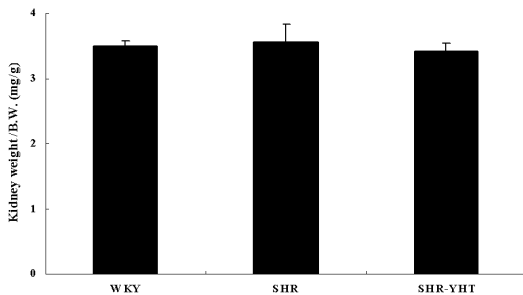


Fig. 7. Effect of YHT on the kidney weight in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats.

2) 혈압에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 132.9 \pm 4.7 mmHg, SHR군은 186.6 \pm 13.6 mmHg로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 165.5 \pm 15.3 mmHg로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 나타내었다(Fig. 8).

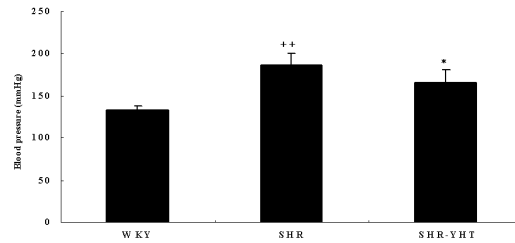


Fig. 8. Effect of YHT on the blood pressure in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. ++ : $p < 0.01$ compared with WKY group. * : $p < 0.05$ compared with SHR group.

3) 심박수에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 323.7 \pm 7.8 times/min, SHR군은 552.0 \pm 43.2 times/min로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 468.9 \pm 55.6 times/min로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 나타내었다(Fig. 9).

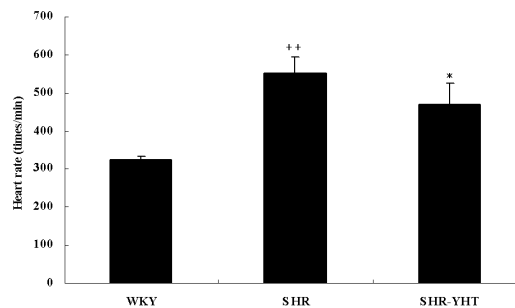


Fig. 9. Effect of YHT on the heart rate in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. ++ : $p < 0.01$ compared with WKY group. * : $p < 0.05$ compared with SHR group.

4) Aldosterone 농도 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 178.2 \pm 13.9 pg/ml, SHR군

은 660.5 ± 84.9 pg/ml로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 220.4 ± 74.5 pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 나타내었다(Fig. 10).

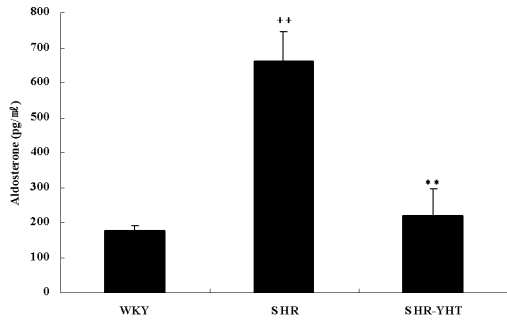


Fig. 10. Effect of YHT on the plasma aldosterone in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. ++ : $p < 0.01$ compared with WKY group. ** : $p < 0.01$ compared with SHR group.

5) Catecholamine 함량 변화에 미치는 영향

(1) Dopamine 농도에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 34.5 ± 4.5 pg/ml, SHR군은 57.8 ± 9.7 pg/ml로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 38.7 ± 16.4 pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 11).

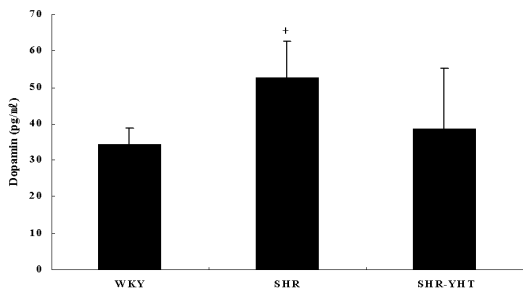


Fig. 11. Effect of YHT on the plasma dopamine in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. + : $p < 0.05$ compared with WKY group.

(2) Norepinephrine 농도에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 28.2 ± 2.6 pg/ml, SHR군은 48.7 ± 1.5 pg/ml로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 32.0 ± 7.2 pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소를 나타내었다(Fig. 12).

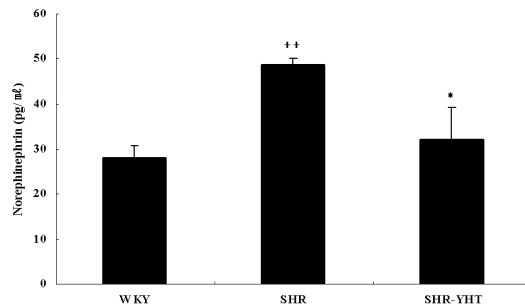


Fig. 12. Effect of YHT on the plasma norepinephrine in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. ++ : $p < 0.01$ compared with WKY group. * : $p < 0.05$ compared with SHR group.

(3) Epinephrine 농도에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 27.6 ± 2.9 pg/ml, SHR군은 63.5 ± 15.6 pg/ml로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 46.1 ± 12.0 pg/ml로 나타나 SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 13).

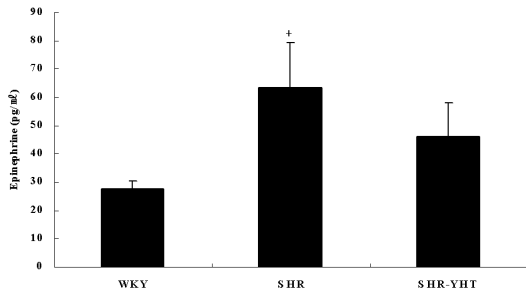


Fig. 13. Effect of YHT on the plasma epinephrine in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. + : $p < 0.05$ compared with WKY group.

6) 전해질 변화에 미치는 영향

(1) Sodium (Na^+) 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 143.3 ± 1.5 mEq/l, SHR군은 144.3 ± 1.5 mEq/l로 나타났으며 SHR-YHT군은 143.7 ± 1.5 mEq/l로 나타나 유의성 있는 변화는 없었다(Fig. 14).

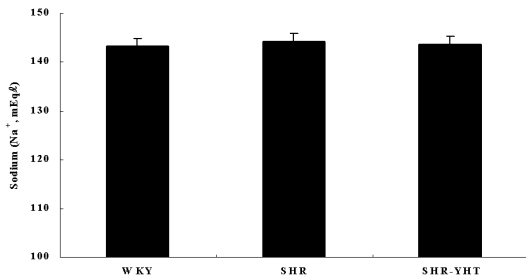


Fig. 14. Effect of YHT on the sodium (Na^+) in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats.

(2) Potassium (K^+) 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 4.4 ± 0.3 mEq/l, SHR군은 5.2 ± 0.3 mEq/l로 나타나 SHR군에서 WKY군

에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 4.8 ± 0.2 mEq/l로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소를 나타내었다(Fig. 15).

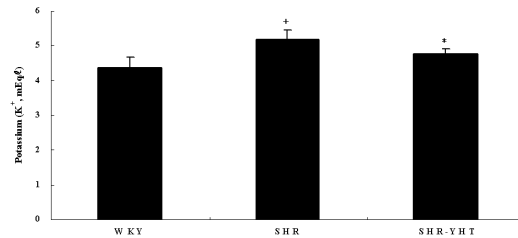


Fig. 15. Effect of YHT on the potassium (K^+) in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. + : $p < 0.05$ compared with WKY group. * : $p < 0.05$ compared with SHR group.

(3) Chloride (Cl^-) 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 100.5 ± 0.7 mEq/l, SHR군은 103.3 ± 0.6 mEq/l로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 102.3 ± 0.6 mEq/l로 나타나 SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 16).

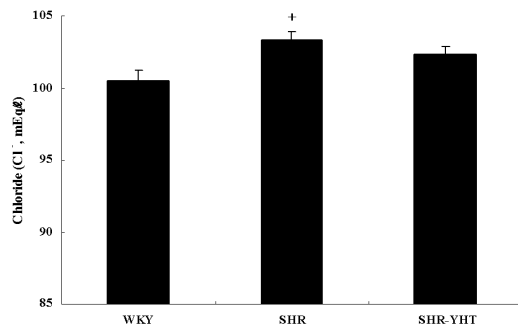


Fig. 16. Effect of YHT on the chloride (Cl^-) in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day). Values represent the means \pm SD of 6 rats. + : $p < 0.05$ compared with WKY group.

(4) Calcium (Ca²⁺) 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 0.67±0.02 mEq/l, SHR군은 0.92±0.09 mEq/l로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 (p<0.05) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 0.77±0.08 mEq/l로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 (p<0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 17).

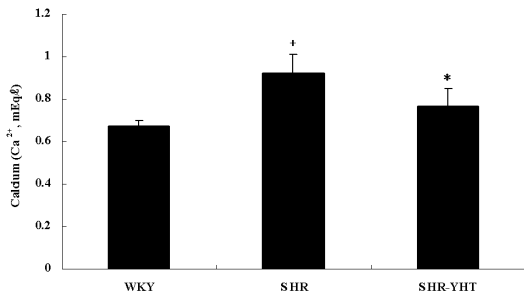


Fig. 17. Effect of YHT on the Calcium (Ca²⁺) in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μl/once a day). Values represent the means ± SD of 6 rats. + : p<0.05 compared with WKY group. * : p<0.05 compared with SHR group.

7) Uric acid 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 1.7±0.5 mg/dl, SHR군은 3.1±0.4 mg/dl로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 (p<0.05) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 2.5±0.3 mg/dl로 나타나 SHR군에 비하여 감소를 나타내었다(Fig. 18).

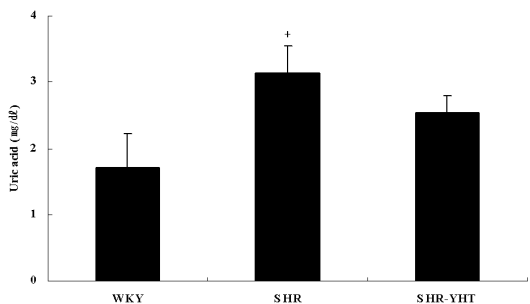


Fig. 18. Effect of YHT on the uric acid in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μl/once a day). Values represent the means ± SD of 6 rats. + : p<0.05 compared with WKY group.

8) BUN 변화에 미치는 영향

실험 결과, WKY군은 20.9±1.0 mg/dl, SHR군은 24.5±0.3 mg/dl로 나타나 SHR군에서 WKY군에 비하여 유의성 있는 (p<0.01) 증가를 나타내었다. SHR-YHT군은 22.5±0.8 mg/dl로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 (p<0.05) 감소를 나타내었다 (Fig. 19).

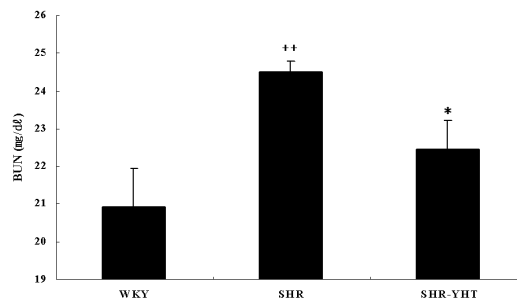


Fig. 19. Effect of YHT on the BUN in SHR.

WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μl/once a day). Values represent the means ± SD of 6 rats. ++ : p<0.01 compared with WKY group. * : p<0.05 compared with SHR group.

9) 조직화학적 변화에 미치는 영향

(1) 심장

심장은 좌심실의 가로로 배열된 심근 세포들을 중심으로 관찰한 결과, SHR군에서 윤반을 단위로 세포질에 강한 호산성 염색 소견인 eosinophilic band (E.P)가 특징적으로 나타났다. 반면 SHR-YHT군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포의 수가 WKY군에 가깝게 줄어들었다(Fig. 20).

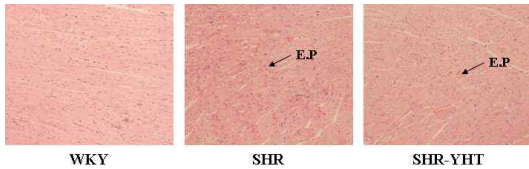


Fig. 20. Light micrographic appearance of the cardiac muscle, $\times 200$.

Eosinophilic band were observed in cardiac muscle fiber in SHR group. E.P : eosinophilic band. WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day).

(2) 신 장

WKY군에서 관찰한 신장은 사구체, 근위세뇨관, 원위세뇨관의 조직학적 배열 상태는 모두 정상이고 신세동맥 (renal arteriole) 벽의 비후가 보이지 않으나, SHR군에서는 비후에 의한 혈관 협착이 많이 일어나 있으며, SHR-YHT군에서는 WKY군에 가깝게 협착이 완화된 것으로 나타났다(Fig. 21).



Fig. 21. Light micrographic appearance of the cortex of kidney, $\times 200$.

The lumen of renal arteriole was narrowed in SHR group. R.A : renal arteriole. WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day).

(3) 간

WKY군에서 관찰된 간의 조직학적 소견으로는 중심 정맥 (central vein)을 중심으로 간세포들은 방사상으로 배열하고 있고, 문맥역 (portal area)을 중심으로 한 전형적인 간소엽 (hepatic lobule) 구조가 잘 관찰되었다. SHR군에서는 중심정맥을 중심으로 소수의 지방질 축적에 의한 공포성 병변소견

으로 경미한 지방간 소견이 관찰되었다. SHR-YHT군에서는 지방변성 소견은 보이지 않았고, 중심정맥과 문맥역을 연결하는 WKY군과 유사한 소엽구조가 관찰되었다(Fig. 22).

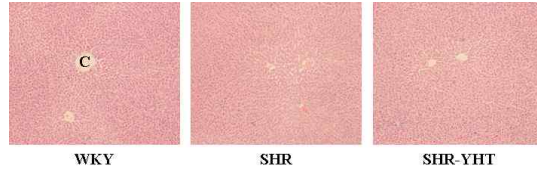


Fig. 22. Light micrographic observation of liver, H&E, $\times 200$.

C : Central vein. WKY : Wister Kyoto rat. SHR : spontaneously hypertensive rat. SHR-YHT : YHT extract orally administered for 4 weeks (391.7 mg/kg/ 500 μ l/once a day).

IV. 고 찰

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 식생활의 변화, 고령자의 증가, 정신적 긴장도 증가 등으로 인해 각종 성인병과 더불어 증가추세에 있으며², 60~69세 사이 인구군의 50%이상, 70세 이상의 인구군의 75%가 고혈압을 가지고 있고²⁰, 정상 혈압인 경우에도 나이가 들어가면서 고혈압의 발생률이 높아진다고 알려져 있다²¹.

<고혈압의 예방, 발견, 진단 및 치료에 관한 미국 합동위원회의 제7차 보고서(JNC-7)>에서 정상혈압은 수축기와 이완기 혈압이 각각 120/80 mmHg 미만이고, 120/80~139/89 mmHg은 고혈압 전기로, 140/90 mmHg이상을 고혈압으로 정의하였다. 또한 심혈관 질환의 위험은 115/75 mmHg에서 시작하여 매 수축기 20mmHg와 이완기 10mmHg 증가시마다 2배로 증가하여, 55세에 정상혈압인 사람이 남은 일생동안 고혈압이 발생할 위험은 90%에 달한다고 하였다⁸.

고혈압은 원인에 따라 본태성 고혈압과 이차성

고혈압으로 분류할 수 있는데, 고혈압 환자의 90% 이상이 원인질환을 알 수 없는 본태성 고혈압이고, 원인질환에 의해 발생하는 이차성 고혈압은 일반적으로 10% 이내인 것으로 알려져 있다²².

고혈압은 자각 증상이 거의 없어서 혈압 측정 전에는 진단되지 않는 경우가 많고, 진단 후에도 환자가 치료를 게을리 하는 경우가 많다. 그러나 고혈압은 지속적으로 혈관을 손상시키며, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작, 심장질환, 신장질환, 말초혈관 질환 등의 합병증을 유발할 수 있기 때문에 적극적인 관리 및 치료가 요구된다^{25,6}. 일반적인 고혈압 유발 위험 인자로 연령, 비만, 염분, stress, 유전, 혈청지질, 흡연, alcohol 등을 들 수 있으며, 혈압의 상승과 하강을 조절하는 요인들은 매우 복잡하고 다양하므로 고혈압의 발생기전은 아직 명확히 규명되어 있지 않으나 renin-angiotensin계의 활성화에 의한 혈관 수축과 혈장량의 증가, 교감신경 활성화도 증가에 의한 심박동수 및 심박출량 증가, 세포내 Na⁺ 및 Ca²⁺ 증가로 인한 말초혈관 평활근의 긴장도 증가, 산화스트레스에 의한 혈관 내피세포 손상으로 동맥경화 촉진 등이 그 기전으로 제시되고 있다^{22,23}.

현재 고혈압에는 발병 기전에 따라 많은 치료제가 개발되고 있으며, 대표적인 고혈압 치료제로는 angiotensin II 수용체 길항제, 이뇨제, ACE 억제제, calcium 길항제, β-차단제, α-차단제 등^{7,8}이 있으나 장기적인 약물 치료에 의한 두통, 성기능 장애, 무기력증, 어지럼증, 우울증 등의 부작용이 많아^{9,10}, 혈압을 높이는 제반 요인들을 개선하는 비약물요법 즉 금연, 음주의 제한, 규칙적인 운동, 체중 감량, 저염식, 명상 등과 같은 요법이 강조되고 있다^{24,25}.

한의학 古典에서는 고혈압이란 언급이 없으나, 특징적인 자각 증상이 현훈, 두통, 항강, 이명, 안혼, 심계, 건망, 수족마목 등으로 나타나므로, 中風, 肝風症, 肝陽症, 項強症 등의 범주에 속한다고 볼 수 있다. 원인으로는 心火亢炎, 肝陽上亢, 陰陽兩虛,

痰濕內阻 등을 들 수 있으며, 清心降火, 平肝潛陽, 清熱化痰, 補氣血 등의 치법이 활용되고 있다^{11,12}.

凉肝化痰湯은 牧丹皮, 山梔子, 當歸, 白芍藥, 菊花, 桑寄生, 夏枯草, 女貞子, 陳皮, 竹茹, 炙甘草, 釣鈎藤, 牛膝, 石決明으로 구성된 처방으로 平肝熄風, 清熱化痰, 清心降火 등의 효능이 있어 임상적으로 고혈압 및 중풍환자 등의 치료에 활용되고 있다. 桑寄生은 祛風濕, 補肝腎하고, 夏枯草는 清肝散結, 牧丹皮는 清熱涼血, 活血散瘀하고, 山梔子是 清熱涼血, 瀉火, 菊花는 疎風散熱, 平肝, 釣鈎藤은 清熱平肝熄風, 當歸는 補血活血, 白芍藥은 養血柔肝, 斂陰平肝, 石決明은 平肝潛陽, 清肝, 女貞子是 滋補肝腎, 清熱, 陳皮는 理氣祛痰, 竹茹는 清熱化痰, 牛膝은 補肝腎, 活血, 降火, 炙甘草는 調和諸藥하는 효능이 있어 본 고혈압 연구의 시료로 선택하였다²⁶.

최근 加味滋陰降火湯¹³, 加味除濕順氣湯¹⁴, 加味四物湯¹⁵, 加味天麻鈎藤飲¹⁶, 清熱導痰湯¹⁷, 天麻鈎藤飲加味方¹⁸, 加味順氣活血湯¹⁹ 등 임상에서 사용되는 고혈압 처방에 대한 기전적 연구와 더불어 이를 바탕으로 새로운 치료처방을 개발하려는 노력이 이루어지고 있으나 凉肝化痰湯이 혈압에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 凉肝化痰湯의 항고혈압 효과를 밝히고자 정상군(WKY), 대조군(SHR), 凉肝化痰湯 투여군(SHR-YHT)으로 분류하여 4주동안 실험을 진행한 후 세포독성 및 간기능 검사를 거쳐 체중 및 장기무게, 혈압 및 심박수의 변화, 항산화능, 혈장내 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량의 변화 및 전해질 농도의 변화, 심장, 신장, 간 등 장기들에 대한 조직학적 관찰 등을 시행하였다.

먼저 현재 문제시되고 있는 藥物의 안전성을 확보하기 위하여 세포독성과 간기능 검사를 실시하였다. 세포독성 검사에서 YHT 250, 500 μg/ml 농도에서 세포생존률이 각각 85.6±3.1, 82.4±2.5%로 측정되었고, 나머지 농도에서는 90%이상의 세포생

존를 보였으며(Fig. 1), SHR의 AST, ALT 등 간 손상을 의심할 만한 변화가 없어 투여 농도에서 약물에 대한 세포 독성은 없는 것으로 확인되었다(Fig. 2).

활성산소는 여러가지 경로를 통해 직접적으로 혈관을 손상시키거나, 혈액중에 유리중인 LDL 콜레스테롤 등을 공격하여 산화시키는데, 그 결과 산화 LDL 콜레스테롤은 혈관에 침착하거나 혈소판을 응집시켜 혈전을 일으키는 등 고혈압 유발에 관여하고 있다. 혈관내피 기능장애는 동맥경화 발병의 원인이 되기 때문에, 산화스트레스를 억제하는 방법 즉 항산화 물질 개발은 고혈압 등 혈관장애의 예방 및 치료에 매우 중요하다²⁷.

Superoxide dismutase(SOD)는 활성산소인 superoxide를 hydrogen peroxide와 산소로 변화시키는 효소로서, superoxide가 깊이 관련되어 있는 질환에는 SOD가 방어 역할을 하여 임상적으로 유효하다는 보고가 있으나²⁸ 이들이 쉽게 신장에서 배설되며 분자량이 커서 세포내로 들어 갈 수 없는 등의 제한이 따른다. SOD유사활성 물질은 효소는 아니지만, 주로 phytochemical에 속하는 저분자 물질이 SOD와 유사한 역할을 하기 때문에 superoxide의 반응성을 억제하여 superoxide로부터 생체를 보호한다고 보고되어 있다. SOD 유사활성을 갖는 물질을 섭취함으로써 노화 억제와 더불어 산화적 장해를 방어할 수 있는 방법이 될 수 있다²⁹. Wilson 등³⁰은 angiotensin II에 의해 유도된 고혈압 모델 rat을 통해 활성산소가 혈관 손상을 가져오며 항산화 효소(SOD)유사 치료제가 혈압 상승을 억제한다고 하였다. 본 연구에서는 YHT의 항산화 작용을 알아보기 위하여 DPPH 소거능과 SOD유사활성을 측정하였는데, 모두 농도 의존적으로 활성 억제 효과가 관찰됨으로써(Fig. 3, 4), YHT가 산화스트레스에 대해 항산화제로 작용할 것으로 사료된다.

자발성 고혈압 쥐(SHR)의 몸무게에 미치는 영향을 측정한 결과, 몸무게는 WKY군에 비하여 SHR군에서 유의성 있는 감소를 나타내었으나,

SHR-YHT군에서는 SHR군에 비하여 유의성 있게 증가하여 WKY군에 가까운 체중의 유지를 보였다(Fig. 5). 또한 몸무게에 대한 심장의 무게는 WKY군에 비하여 SHR군에서 증가를 나타내었고, SHR-YHT군에서는 SHR군에 비하여 유의성 있게 감소하였다(Fig. 6). 몸무게에 대한 신장의 무게는 WKY군에 비하여 SHR군에서 증가를 나타내었고, SHR-YHT군에서는 SHR군에 비하여 유의성 있는 차이는 없었지만 감소를 나타내었다(Fig. 7). SHR군에서 몸무게는 감소하고 심장과 신장의 무게는 증가하여 송 등¹⁵, 송 등¹⁶, 박 등¹⁷, 이 등¹⁹의 연구에서도 유사한 결과가 보고되었는데, 이는 심근의 부하, 신동맥 협착 등이 원인일 것으로 생각된다. YHT 투여를 통해 심장 및 신장의 무게가 감소한 것으로 보아, YHT가 심근의 부하를 줄이고 신동맥 협착 및 신장 기능의 약화를 개선시킬 수 있는 것으로 사료된다.

혈압은 심장의 박출량과 심박수 및 말초혈관의 저항이 관여하며³¹, renin-angiotensin계의 활성화에 의한 혈관 수축과 혈장량의 증가, 교감신경 활성화 증가에 의한 심박동수 및 심박출량 증가로 고혈압이 발생한다^{22,23}. 본 실험에서는 혈압과 심박수를 측정하였는데, WKY군이 132.9±4.7 mmHg였고 SHR군은 186.6±13.6 mmHg로 높게 나타났으나, SHR-YHT군은 165.5±15.3 mmHg로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 강압 효과를 나타내었다(Fig. 8). 또한 심박수도 SHR군이 552.0±43.2 times/min으로 나타난 반면, SHR-YHT군은 468.9±55.6 times/min로 나타나 SHR군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 9). YHT 투여로 혈압과 심박수에서 유의성 있는 감소 효과를 나타내는 것으로 미루어 보아 YHT가 β-차단제와 유사한 기능 역할로 혈압 조절에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

Aldosterone은 부신피질자극호르몬, angiotensin II 등의 자극에 의해 분비가 촉진되어 신장의 원위세뇨관과 집합관에 작용하여 Na⁺의 재흡수를 증

가시키고, K^+ 의 배설을 촉진시켜 세포외액과 혈장량을 적절하게 유지하는 역할을 하는데, aldosterone의 과잉은 혈장량의 증가와 함께 혈압의 상승을 일으키는 원인이 된다³²⁻³⁴. SHR-YHT군에서 plasma aldosterone의 수치가 SHR군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다 (Fig. 10). 이는 백 등¹³, 문 등¹⁴, 송 등¹⁵, 송 등¹⁶, 박 등¹⁷, 김 등¹⁸, 이 등¹⁹의 연구와 일치하는데, YHT가 aldosterone의 분비를 억제함으로써 전해질 밸런스를 유지하여 혈장량 증가에 의한 고혈압에 효과적일 것으로 사료된다.

주로 심혈관계에 작용하는 catecholamine계 호르몬은 뇌에서 분비되는 dopamine과 부신에서 분비되는 epinephrine, norepinephrine 등으로, 심박수 증가 및 말초혈관 수축 등으로 혈압을 상승시키는 작용을 한다^{35,36}. Dopamine은 저혈압 상태에서 직접적으로 심근의 β -수용체에 대한 작용과 교감신경말단에서 간접적으로 norepinephrine을 유리하여 심근수축력 상승효과를 나타낸다. Norepinephrine과 epinephrine은 직접적으로 아드레날린성 수용체를 자극하여 혈압을 상승시키고 혈류량을 조절하여 혈액순환을 유지한다^{22,37}. 본 실험에서 plasma catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 농도를 측정하였는데, dopamine의 농도는 SHR-YHT군에서 SHR군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 11). Norepinephrine의 농도는 SHR-YHT군에서 SHR군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 12). Epinephrine의 농도는 SHR-YHT군에서 SHR군에 비하여 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 13). 백 등¹³, 문 등¹⁴, 송 등¹⁵, 송 등¹⁶, 박 등¹⁷, 김 등¹⁸, 이 등¹⁹의 연구에서도 본 연구와 비슷하게 catecholamine계 호르몬의 농도를 낮추는 효과가 나타났는데, YHT가 교감신경계를 안정시켜 심근수축을 억제하고, 아드레날린성 수용체를 억제하여 혈관수축을 감소시킴으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

고혈압의 주요 내인성 인자 가운데 전해질의 균

형을 들 수 있다. 생체내 Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} 등의 전해질 균형 유지는 세포 내외의 삼투압을 일정하게 하고 세포 내의 수분량을 조절하여 항상성을 갖게 한다. 전체 삼투질 농도의 90%이상을 차지하고 있는 Na^+ 은 조직의 산염기 평형의 조절과 삼투압, 그리고 체액의 손실방어 등 다양한 역할을 하게 된다. Na^+ 이 많아지면 삼투압에 의해 세포 내외에 있는 수분을 흡수하고, 전체 체액량이 증가하게 되어 혈압이 높아지게 된다. K^+ 섭취는 Na^+ 에 의한 혈압 상승효과를 억제하는 기능이 있는데, 이는 Na-K 펌프의 활성화를 도와서 혈관확장을 유도하여 혈압을 낮추거나 renin의 기능을 저하시켜 angiotensin II의 활성을 억제시킨다^{48,39}. 또한 혈중 Ca^{2+} 이 심장혈관이나 말초혈관을 둘러싼 근육내피 세포층에 유입이 되면 혈관내피의 평활근을 수축시켜 혈압이 상승하게 되는데, Ca 통로 차단제는 Ca^{2+} 이 심장 근육과 동맥으로 유입되는 것을 차단함으로써 심장의 수축이 줄고 동맥이 확장되면서 넓어지는 효과를 거두어 혈압이 떨어지게 된다²². 혈중 전해질 측정에서 SHR-YHT군에서 Na^+ 의 농도 변화는 거의 없었으나(Fig. 14), K^+ , Ca^{2+} 의 농도는 유의성 있게 감소하였고 (Fig. 15, 17), Cl^- 의 농도는 유의성은 없었으나 감소하였다(Fig. 16). 백 등¹⁵, 문 등¹⁶, 송 등¹⁷, 송 등¹⁸, 박 등¹⁹, 김 등²⁰, 이 등²¹의 연구에서는 Na^+ , K^+ 농도가 감소 하였으며, Ca^{2+} 의 농도에 있어서 송 등¹⁷, 김 등²⁰, 이 등²¹의 연구에서는 증가를, 백 등¹⁵, 문 등¹⁶의 연구에서는 Ca^{2+} 농도가 감소를 나타냈다. 때문에 혈압 조절의 주요 전해질에 속하는 Na^+ , Ca^{2+} 의 농도 변화에 있어서 다양하게 나타나므로 본 실험만으로는 단정할 수 없을 것으로 사료된다.

고요산혈증은 임상 연구와 동물 실험에서 고혈압의 원인 인자이자 신질환의 악화 인자로 보고되고 있는데, 요산은 혈관 내피 세포 기능 이상과 레닌 활성화를 통하여 고혈압을 유발하고 신장내 세동맥 경화와 간질의 섬유화 병변을 촉진한다고 알려져 있다⁴⁰⁻⁴².

BUN은 혈중에 존재하는 urea의 질소함량을 표현하는 것으로 생리적으로 urea와 동의어로 취급하며, 거의 모두 사구체에서 여과되어 배설되는데 사구체 여과치가 50% 이하로 감소되면 BUN이 기준치 이상으로 증가하게 된다. Creatinine은 신사구체에서 배설되고 세뇨관에서 재흡수되지 않으므로 혈중 creatinine 농도는 신장의 순수한 배설기능과 관련이 있기 때문에 신혈류량 감소, 신사구체 여과치가 감소할 경우에 증가하게 된다⁴³. 따라서 신장기능의 손상에 대해 평가하기 위하여 uric acid, BUN의 수치를 측정하였는데, uric acid의 경우 SHR-YHT군에서 SHR군에 비하여 상대적인 감소를 나타내었고(Fig. 18), BUN의 경우 SHR-YHT군에서 SHR군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었는데(Fig. 19), 이는 송 등¹⁵, 송 등¹⁶, 박 등¹⁷, 이 등¹⁹의 연구와 일치하여 혈압으로 인한 신장기능의 장애를 회복시켜 고혈압에 유의성이 있을 것이라 사료된다.

YHT 투여후의 조직학적 변화를 관찰하기 위하여 고혈압의 표적 장기에 해당하는 심장, 신장, 간 조직을 선택하여 각각 광학현미경으로 관찰하였다. 심장의 경우 SHR군에서 호산성 염색 소견인 eosinophilic band (E.P)가 특징적으로 나타났으나 SHR-YHT군에서는 현저하게 줄어들었다(Fig. 20). 신장의 경우 SHR군에서는 비후에 의한 혈관 협착이 많이 일어나 있었으나, SHR-YHT군에서는 WKY군에 가깝게 협착이 완화된 것으로 나타났다(Fig. 21). 간에서는 SHR군에서는 중심정맥 중심으로 소수의 지방질 축적에 의한 공포성 병변소견으로 경미한 지방간 소견이 관찰되었으나 SHR-YHT군에서는 WKY군과 유사한 소엽구조를 보였다(Fig. 22).

이상의 실험 결과 YHT는 DPPH 소거능과 SOD유사활성 효과가 있었으며, 혈중 aldosterone 및 dopamine, norepinephrine, epinephrine 농도를 감소시켰으며, uric acid와 BUN 수치를 낮추었다. 또한 조직학적 검사상 심근세포의 호산성 변화를 감소시켰고 신세동맥의 협착을 완화시켰다. 따라서

일반적인 혈압약은 여러가지 기전중 한가지에 집중적으로 작용하는 경향이 있으나 YHT는 강압기전중 여러 가지에 작용하므로 다기능적인 역할을 하는 것으로 나타나 부작용을 최소화 시키면서 고혈압의 예방과 치료에 활용 가치가 높을 것으로 생각되며 이에 대한 심도있고 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

涼肝化痰湯(YHT)이 자발성 고혈압 쥐(SHR)에서의 고혈압에 미치는 효과를 검증하기 위하여 항산화효능, 체중과 해당 장기 무게, 혈압 및 심박수, 혈중 aldosterone, catecholamine 함량, 전해질, 그리고 uric acid, BUN 변화 등을 측정하고, 심장, 신장, 간의 조직학적 관찰을 시행하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

1. 涼肝化痰湯은 농도 의존적으로 DPPH소거 및 SOD유사활성 효과를 나타내었다.
2. 涼肝化痰湯은 심장의 무게를 유의성 있게 감소시켰다.
3. 涼肝化痰湯은 혈압 및 심박수를 유의성 있게 감소시켰다.
4. 涼肝化痰湯은 혈중 aldosterone 수치를 유의성 있게 감소시켰다.
5. 涼肝化痰湯은 norepinephrine 농도를 유의성 있게 감소시켰다.
6. 涼肝化痰湯은 K^+ , Ca^{2+} 의 농도를 유의성 있게 감소시켰다.
7. 涼肝化痰湯은 BUN 수치를 유의성 있게 감소시켰다.
8. 涼肝化痰湯은 심근세포의 호산성 변화를 감소시켰고, 신세동맥의 혈관 협착을 완화시켰다.

이상의 결과로 미루어 보아 涼肝化痰湯은 고혈압에 대한 예방 및 치료에 활용가치가 높을 것으로

로 생각된다.

참고문헌

1. 전국한외과대학 심계내과학교실. 심계내과학. 서울: 군자출판사; 2008, p. 154-62.
2. 의학교육연수원 편. 가정의학. 서울: 서울대학교출판부; 2003, p. 414-25.
3. World Health Organization(WHO). World Health Statistic. 2007.
4. 통계청. 2007년 사망원인통계. 2008.
5. 이영우. 순환기학. 서울: 일조각; 2003, p. 193-216.
6. 대한내과학회. 내과학. 서울: MIP; 2003, p. 215-7.
7. Koike G. Current and future strategy for antihypertensive medication. Folica Pharmacol, Jpn. 2006;127:393-8.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289(19):2560-72.
9. Akiyama, S. Blood clinical data and drug side-effects that require attention during physical therapy. Rigakuryoho kagaku. 2005;20(1):69-73.
10. Strauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. Am J hypertension. 2006;19(9):909-14.
11. 屈松柏, 李家庚 主編. 實用中醫心血管病學. 北京: 科學技術文獻出版社; 1993, p. 347-54.
12. 何紹奇 主編. 現代中醫內科學. 北京: 醫藥科技出版社; 1991, p. 263-8.
13. 백경민, 조현경, 유호룡, 김윤식, 설인찬. 加味滋陰降火湯이 SHR의 혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회. 2006;27(1):1-15.
14. 문형권, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 加味除濕順氣湯이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2006;20(4):887-95.
15. 송낙근, 구영선, 김동희. 加味四物湯이 고혈압 병태 모델과 활성산소에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;20(6):1485-96.
16. 송영용, 홍 석, 김동희, 전상윤. 加味天麻鉤藤飲이 고혈압 병태모델에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(2):504-10.
17. 박경호, 최학주, 노성수, 구영선, 김동희. 청열도담탕이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(3):626-33.
18. 김은혜, 안정조, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 天麻鉤藤飲加味方이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2007;21(5):1176-84.
19. 이영현, 전상윤, 홍 석, 조국령, 김남욱, 정종안, 강성인. 加味順氣活血湯이 DOCA-salt로 유발된 고혈압 흰 쥐에 미치는 작용기전. 동의생리병리학회지. 2008;22(1):162-70.
20. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertensive in the US adult populations. Hypertension 1995;25:305-14.
21. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the framingham heart study. JAMA. 2002;287(8):1003-10.
22. 해리슨내과학 편찬위원회 편. 해리슨내과학 제1권, 서울: 도서출판 정담; 1997, p. 445-59, 1202-20.
23. 장남섭, 김영식, 박영우, 정순희, 이한기, 백홍석. 생리학. 서울: 수문사; 2005, p. 128-34.
24. 의학교육연수원. 약물요법. 서울: 서울대학교출판부; 1988, p. 135-9.
25. 李迎雨, 吳秉熙, 金哲鎬. 고혈압. 서울: 고려의학; 2000, p. 11-55
26. 전국한외과대학 본초학교수 공편. 본초학. 서울:

- 도서출판 영립사; 1994, p. 146-7, 167-8, 169-70, 193-5, 287-8, 347-9, 427-8, 466-7, 503-4, 511-2, 581-3, 540-1, 578-80, 600-1.
27. Dhawan, V, Jain, S. Effect of garlic supplementation on oxidized low density lipoproteins and lipid peroxidation in patients of essential hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2004;266(1-2):109-15.
 28. Greenwald RA. Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases: a critical review. *Free Radic Biol Med.* 1990 ;8(2):201-9.
 29. Kitani K, Minami C, Yamamoto T, Kanai S, Ivy GO, Carrillo MC. Pharmacological interventions in aging and age-associated disorders: potentials of propargylamines for human use. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;959:295-307.
 30. Wilson, SK. Role of oxygen-derived free radicals in acute angiotensin II-induced hypertensive vascular disease in the rat. *Circ Res.* 1990;66(3) :722-34.
 31. U Ackermann. Regulation of arterial blood pressure. *Surgery (Oxford).* 2004;22(5):120a-120f.
 32. Navar, LG, Harrison-Bernard, LM, Nishiyama, A, Kobori, H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension.* 2002;39(2 Pt 2) :316-22.
 33. 성호경, 김기환. 생리학. 서울: 의학문화사; 1996, p. 374-6.
 34. Booth, RE, Johnson, JP, Stockand, JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ.* 2002;26:8-20.
 35. Buss SJ, Backs J, Kreuzer MM, Hardt SE, Maser-Gluth C, Katus HA, et al. Spironolactone preserves cardiac norepinephrine reuptake in salt-sensitive Dahl rats. *Endocrinology.* 2006; 147(5):2526-34.
 36. Takase B, Akima T, Satomura K, Ohsuzu F, Mastui T, Ishihara M, et al. Effects of chronic sleep deprivation on autonomic activity by examining heart rate variability, plasma catecholamine, and intracellular magnesium levels. *Biomed Pharmacother.* 2004;1:S35-9.
 37. 대한내분비학회. 내분비학. 서울: 고려의학; 1999, p. 532-45.
 38. 대한병리학회. 병리학. 서울: 고문사; 1995, p. 112-22.
 39. 30명의 의과대학교수편 역. 생리학. 서울: 한우라; 1999, p. 778-80.
 40. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004;66(1) :281-7.
 41. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(12):2888-97.
 42. 진호준, 나기영, 김연수, 채동완, 김성권. 한국인에서 고요산혈증 및 대사증후군이 고혈압의 발생에 미치는 영향. *대한내과학회지.* 2007;73(1):58-66.
 43. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 서울: 의학문화사; 2003, p. 95-8, 102-5.