



Original Article / 원저

파어탕의 L-NAME 유도 고혈압 동물군에서의 혈압강하효과 및 심신기능 개선 효과

나세원^{1,2,3}, 홍미현^{1,2,3}, 김혜읍^{1,2,3}, 장운재^{1,2,3}, 윤정주^{1,2,3}, 이윤정^{1,2,3}, 강대길^{1,2,3}, 이호섭^{1,2,3*}

¹원광대학교 한의과대학 생리학교실, ²원광대학교 한의학전문대학원
한약자원개발학, ³원광대학교 한방심신증후군연구센터

Beneficial effects of Paeo-tang on cardiovascular and renal function in L-NAME-induced hypertensive rats

Se Won Na^{1,2,3}, Mi Hyeon Hong^{1,2,3}, Hye Yoom Kim^{1,2,3}, Youn Jae Jang^{1,2,3}, Jung Joo Yoon^{1,2,3},
Yun Jung Lee^{1,2,3}, Dae Gill Kang^{1,2,3}, Ho Sub Lee^{1,2,3*}

¹Department of Physiology, College of Oriental Medicine
²Professional Graduate School of Oriental Medicine
³Hanbang Cardio-Renal Research Center, Wonkwang University

ABSTRACT

Hypertension has been approved to cause disharmony between the heart and kidney such as cardiac hypertrophy and kidney dysfunction. In traditional oriental medicine Paeo-tang (PET) has been shown to have effects on blood circulation improvement. However, the beneficial effect of PET on hypertension remains unknown. In this study, we investigated that PET attenuates blood pressure and improves cardiovascular and renal function in NG-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) rat model. Hypertensive rat models were induced by the administration of L-NAME (40 mg/kg/day) and then PET (50 or 100 mg/kg/day) or Olmetec was treated for 2 weeks. PET treatment significantly suppressed the systolic blood pressure and decreased intima-media thickness in the thoracic aorta. PET ameliorated endothelium-dependent and independent vascular relaxation in the L-NAME-induced vascular dysfunction. PET ameliorated the functional decline in the kidney such as albumin and blood urea nitrogen in plasma. These results demonstrated that PET possesses protective effects against L-NAME-induced hypertension.

© 2020 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Key words : Paeo-tang, L-NAME, Hypertension, renal dysfunction.

I. 서론

심혈관계 질환 중 대표적인 질병인 고혈압(hypertension)은 심장비대증과 신장 기능장애와 같은 질병을 일으킴으로써 심심기능을 저하시키는 원인으로 알려져 있다. 고혈압의 경우 30세 이상 성인에서 30% 이상으로 유병률이 매우 높은 질환 중 하나이며, 더욱이 나이에 따라 이와 비례하여 급격히 증가(30대 2.3%, 40대 8.7%, 50대 23.2%, 60대 35.6% 70세 이상 42.4%)한다고 보고되고 있다¹⁾. 고혈압을 대수롭지 않게 생각하게 흔한 만성질환으로 여길 경우, 뇌졸중, 심근경색, 심부전 및 동맥경화증 등의 합병증을 유발한다²⁾. 복용하는 약물의 수가 다양해짐에 따라 단일지표로 단일질환을 진단·예방하고 단일표적만을 대상으로 하는 기존 약물치료의 한계에서 벗어나 천연물 소재의 한약제제를 이용한 시스템 과학을 통해 고혈압을 개선할 수 있는지 연구가 필요하다.

Nitric oxide (NO)는 혈관 내막 세포에서 방출되어 혈관을 확장시키며, 혈소판의 응고 및 유착을 예방한다³⁾. NO는 합성효소인 nitric oxide synthase (NOS)에 의해 L-arginine에서 생산되는데 생성된 NO는 soluble guanylyl cyclase (sGC)를 활성화시키고 cGMP가 생성되는데 생성된 cGMP는 혈관을 이완 경로에 따라 평활근을 이완시킨다⁴⁾. NOS에는 inducible NOS (iNOS), neural NOS (nNOS), endothelial NOS (eNOS)가 있다. 그중 eNOS는 신경 전달과 혈관 장력을 조절하여 혈관 평활근을 확장시켜 혈관을 이완시킨다. 여러 보고에 의하면 eNOS의 발현이 감소하거나 제한되면 고혈압, 동맥경화증 등의 질병을 초래하게 된다⁵⁾. L-NAME는 NOS의 생성을 억제시킴으로써 세포 내에서 혈관 이완에 관여하고 있는 NO의 생성을 감소시킨다. 혈관 내피세포에서 생성된 NO는 혈관 평활근 세포로 확산되어 GTP를 cyclic GMP로 전환하고, cyclic GMP의 생물

학적 반응으로 혈관이 확장된다⁶⁾. 위 반응은 NO가 생성된 후 수초 간 일어난다. 따라서 L-NAME의 처리는 NO를 감소시킴으로써 동물모델의 혈압상승을 유발한다.

파어탕(破瘀湯)은 방약합편(方藥合編, 1884)에 수록된 방제로, 감초, 건강, 계지, 단삼, 도인, 목단피, 복령, 백하수으로 구성되어 있으며 어혈을 치료하는 처방으로 사용되었다. 또한 최근에 발표한 논문에 따르면 혈관 내피세포에서 TNF- α 유도 혈관 염증 반응에 효과가 있다고 알려져 있다⁷⁾. 그러므로 본 연구는 L-NAME를 이용하여 고혈압 동물모델을 제작하고 한약제제로 파어탕을 선택하여 고혈압 병태 동물모델의 혈압강하효과와 심신 기능 개선에 관한 연구를 진행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

실험 동물로 체중이 약 180-200 g인 6주령 수컷 Sprague-Dawley 백서를 샘타코 (오산, 한국)에서 구입하였고 물과 고형 사료를 충분히 공급하면서 일주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 다음과 같이 총 다섯군으로 나누어 진행하였다. 1) Control (n=10), 2) L-NAME (40 mg/kg/day, n=10), 3) L-NAME + olmetec (10 mg/kg/day, n=10), 4) L-NAME + 파어탕 저농도 (50 mg/kg/day, n=10), 5) L-NAME + 파어탕 고농도 (100 mg/kg/day, n=10). Control군을 제외한 모든 군은 L-NAME를 증류수에 희석하여 3주간 고혈압을 유도했으며, 그 이후 2주간 L-NAME를 먹이는 동시에 고혈압 치료제인 olmetec과 파어탕을 농도별로 경구 투여하여 효과를 확인하였다 (동물 윤리 승인번호: WKU17-60).

2. 시약 및 재료

파어탕 열수 추출물을 얻기 위해 한약 8 종류를 혼

*Corresponding author : Ho Sub Lee, College of Oriental Medicine and Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do, 54538, Republic of Korea.
Tel : +82-55-360-5952, E-mail : host@wku.ac.kr

•Received : July 31, 2020 / Revised : August 20, 2020 / Accepted : August 23, 2020



합하여 2 L의 증류수에 시료가 충분히 추출될 수 있도록 상온에 약 2시간동안 뒀다가 2시간 동안 약한불에 끓였다 (Table 1.) 추출 용액을 감압농축후 그 후에 동결 건조기 (Rotary vacuum evaporator,

N-11, Tokyo Rikakikai, Tokyo, Japan)를 사용하였다. 파어탕 추출물 양은 42.954 g (수율 7.95%)이었다.

Table 1. Composition of PET

Herbal medicine	Scientific name	Amount (g)
Cynanchi Wilfordii Radix	<i>Cynanchum wilfordii</i> (Max.) Hemsl.	67.5
Salviae Miltiorrhizae Radix	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge.	67.5
Persicae Semen	<i>Prunus persica</i> (L.) Batsch	67.5
Moutan Cortex	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews	67.5
Cinnamomi Ramulus	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	67.5
Poria(Hoelen)	<i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf	67.5
Zingiberis Rhizoma Siccus	<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	67.5
Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	67.5
Total amount		540

3. 혈압 측정

백서의 꼬리 동맥에서 tail cuff method (CODA System, Kent Scientific, Torrington, CT, USA)를 이용하여 수축기 평균혈압을 측정하였다. 각 개체마다 최소 10번의 혈압을 측정하였고 평균값으로 사용하였다.

4. 흉부 대동맥 분리

백서를 sacrifice 한 후 흉부 대동맥을 분리하였다. 분리된 흉부 대동맥을 차가운 Krebs용액 (pH 7.4)에 넣고 연결 조직과 지방을 제거한 후 흉부 대동맥의 가운데 부분을 약 3 mm 길이의 절편으로 만들었다. 혈관 평활근의 정상적인 생리활성 유지를 위해 Krebs 용액 (Krebs-Henseleit Solution)을 사용하였으며, 그 조성은 118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.1 mM MgSO₄, KH₂PO₄, 1.5 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃, 10mM glucose이고, pH는 7.4로 보정하였다.

5. 혈관 장력 측정

흉부 대동맥 절편에 95% O₂-5% CO₂로 포화시킨

37°C Krebs 용액에서 고정시킨 후 isometric tension을 force-displacement transducer (Grass FT 03, GRASS Instrument, MA, USA)가 장착된 생리 기록계 (PowerLab, ADInstruments, CO, USA)를 이용하여 측정하였다. 먼저 1×10⁻⁶ M의 phenylephrine (PE)으로 수축시키고 5분 후 acetylcholin (ACh) 농도를 점차적으로 높여 ACh으로 인한 이완 반응을 지켜보았다. 혈관 내피 세포의 상태를 측정한 후 Krebs 용액으로 3회 세척하고 다시 PE으로 수축한 뒤, sodium nitroprusside (SNP)와 atrial natriuretic peptide (ANP)를 농도별로 처리하여 혈관 평활근 상태를 확인하였다. PE에 의한 혈관 수축에 대한 백분율로 이완률을 계산하였다.

6. 신장 기능 측정

각 군별로 metabolic cage에 분리하여 적응시킨 후, 하루 동안의 urine을 모아 urine osmolality와 albumin 농도를 측정하였다. Urine osmolality는 Advanced Cryomatic Osmometer (Advanced Instruments, Norwood, MS)를 이용하여 분석하였다.

7. 혈중 NO, albumin, BUN 및 creatinine 측정

백서를 sacrifice한 후 EDTA와 heparin이 포함된 tube에 혈액을 채취하여 3,000 rpm에서 20분간 4°C로 유지하며 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 분리한 혈장을 이용해서 albumin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine 농도를 FUJI DRI-CHEM (NX700, FUJIFILM Corporation, Tokyo, JAPAN)을 사용하여 측정하였다. Plasma NO 농도를 측정하기 위해서 Griess reagent system (Promega Corporation, Madison, WI, USA)를 사용하였다. 따라서, 96-well plate에 sample을 50 μ l씩 넣은 상대에 Sulfanilamide, N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride 및 phosphoric acid가 혼합된 시약을 각각 50 μ l씩 넣고, 0.1 M sodium nitrite를 넣는다. 이후, 10분간 빛을 차단한 상태로 상온에 유지시킨 뒤 ELISA를 이용하여 550nm파장으로 흡광도를 측정하였다.

8. 혈관 조직의 hematoxylin & eosin (H&E) 염색

적출된 흉부 대동맥을 10% formalin (pH 7.4)에 일주일 동안 고정시킨 후, 이틀간 수화를 진행하였다. 50% alcohol에서부터 100% alcohol까지 농도 상승 순으로 탈수하고 xylene으로 치환하였다. 파라핀 침투 과정을 거친 후 embedding하여 블록을 제작하였다. 이렇게 준비된 파라핀 블록을 회전형 박절기 (microtome; Thermo Electron Corporation, Pittsburg, PA, USA)를 사용하여 4 mm으로 자른 뒤 슬라이드 위에 부착시켜 실온에서 3일 동안 건조하였다. 절편된 조직이 붙어 있는 슬라이드를 xylene 용액에 넣고 파라핀을 제거한다. 100%, 80%, 70% alcohol 순으로 탈 xylene, 함수 과정을 거쳤으며 수돗물에 세척하였다. 핵 염색을 위해 Harris hematoxylin solution (Sigma, USA)에 5분 동안 슬라이드를 침적시킨 후 수돗물에 세척하였다. 이후 1% HCl-Alcohol에 5초씩 2번 침적시켜 수돗물로 세척하였다. 0.3% Ammonium 용액으로 1분 30초동안 반응시킨 뒤 수돗물에 세척하고, 세포질 염색을 1% eosin Y solution (Muto, Japan)에 4분 동안 침적시킨 후 60%, 70%, 100%, 100% alcohol 순으로 탈수 과정을 진행하였다. Xylene 용액에서 담겼다가 Canada balsam (Junsei chemical co., Ltd, Chuo-ku, Tokyo, Japan)으로 봉합한 후 광학현미경

(EVOSTM M5000, Thermo fisher scientific, Bothell, WA, USA)으로 400배 시야에서 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

9. 통계 처리

실험 결과의 유의성은 Systat의 Sigmaplot (version 10.0)을 사용하여 Students t-test를 통하여 $p < 0.05$ 이하인 경우 유의한 차이로 판정하였다.

III. 결과

1. 파어탕 투여에 의한 혈압 강하 효과

수축기 혈압은 심장이 수축할 때 혈관에 가해지는 압력으로, 고혈압의 진단에 사용되며 이를 측정하여 L-NAME 유도 고혈압 백서에서 파어탕이 혈압에 주는 영향을 알아보았다. 백서에 L-NAME를 투여한 음성대조군은 실험 기간 동안 수축기 평균혈압이 지속적으로 증가하였다. 이에 비교하여 꾸준히 혈압이 증가하던 L-NAME군에 olmetec (10 mg/kg/day)와 파어탕 (50, 100 mg/kg/day)을 투여함으로써 혈압 강하 효과를 보이는 것을 확인했다 (Figure 1).

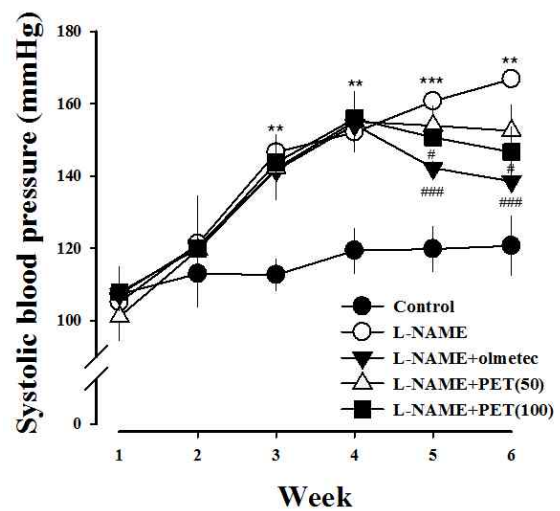


Fig.1. Effect of PET on attenuates systolic blood pressure on L-NAME-induced hypertensive rat. Values are expressed as mean \pm S.E. (n=10 per group). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. control; # $p < 0.05$, ### $p < 0.001$ vs. L-NAME group.

2. 파어탕 투여에 의한 혈관이완 개선 효과

L-NAME 고혈압군에서 control군에 비해 ACh, SNP 및 ANP에 의한 혈관 이완률이 감소하는 것을 확인하였다. 파어탕을 투여함으로써 ACh, SNP에 의한 혈관 이완 효과가 유의하게 개선되었다 (Figure

2A, B). 하지만 고혈압 백서에서 olmetec을 처리하였을 때 ANP에 의한 혈관 이완률이 감소했지만, 파어탕 투여에 의한 유의성 있는 차이를 확인할 수 없었다 (Figure 2C).

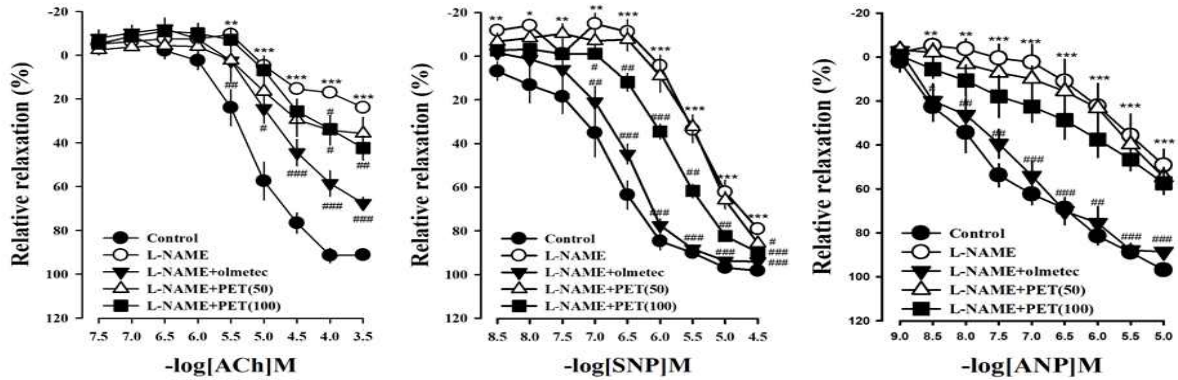


Fig.2. Effect of PET on the ACh (A) and SNP (B) and ANP (C)- induced relaxation of thoracic aorta in L-NAME-induced hypertensive rat. Values are expressed as mean \pm S.E. (n=6 per group). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. control; #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs. L-NAME group.

3. 파어탕 투여에 의한 흉부 대동맥 형태학적 개선 효과

파어탕에 의한 형태학적인 변화를 확인하기 위해 흉부 대동맥을 H&E염색을 하였다. L-NAME 고혈압군에서 control 군에 비하여 유의성 있게 전체 혈관 두께가 증가하였고, 파어탕 투여에 의한 유의성 있는

혈관 두께 감소를 확인하였다. 또한 혈관 내막 두께를 확인하였을 때에도 고혈압군에서 유의성 있게 증가하였고, 파어탕 저농도 (50 mg/kg/day)와 고농도 (100 mg/kg/day) 투여군 모두에서 현저히 감소한 것을 확인하였고, olmetec을 처리하였을 때와 같은 효과를 보였다 (Figure 3).

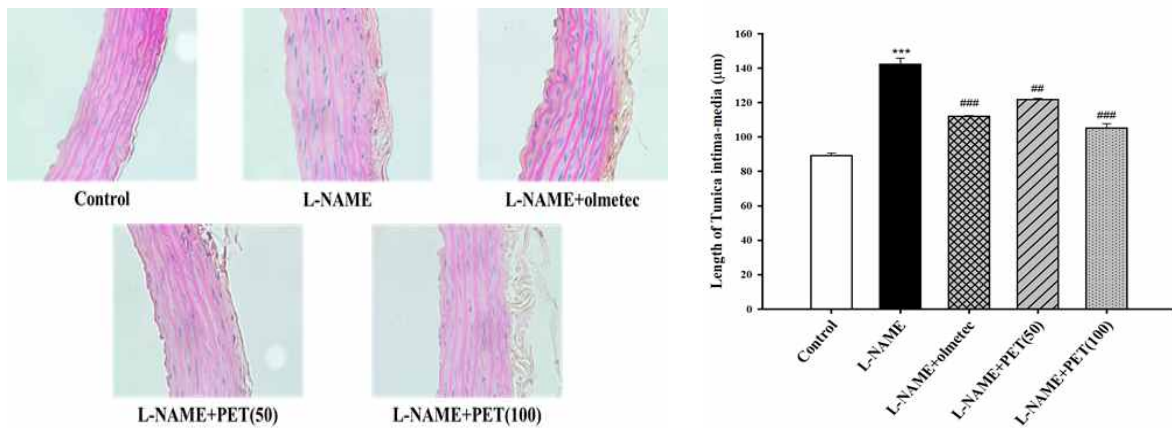


Fig.3. Effect of PET on intima-media thickness in the thoracic aorta in L-NAME-induced hypertensive rats. Representative microscopic photographs were stained with hematoxylin and eosin (magnification x400). Values are expressed as mean \pm S.E. (n=5 per group). ***p<0.001 vs. control; ##p<0.01, ###p<0.001 vs. L-NAME group.

4. 파어탕 투여에 의한 혈중 NO, albumin, BUN 및 creatinine 농도 개선 효과

파어탕이 혈중 NO, BUN, albumin 및 creatinine 농도에 주는 효과를 확인하기 위해서 실험을 진행하였다. L-NAME 고혈압군에서 control 군에 비해 혈중 NO 수치의 유의성 있는 차이가 없었지만, 파어탕 고농도군에서 L-NAME 고혈압군에 비해 유의성 있게 증가하였다 (Figure 4). Albumin 농도가 control 군에 비해 L-NAME 고혈압군에서 유의하게 감소되었다. 하지만 파어탕 투여군과 olmetec 투여군에서

L-NAME 고혈압군에 비해 유의성 있게 증가하였다. 또한, BUN 수치 보았을 때, L-NAME 고혈압군에서 control 군에 비해 유의성 있게 증가하였다. 하지만 파어탕 투여군과 olmetec 투여군에서 L-NAME 고혈압군에 비해 유의성 있게 감소한 것을 확인하였다. 따라서 파어탕 투여군이 olmetec 투여군과 비슷한 결과를 보이는 것으로 확인하였다. Creatinine 수치를 확인하였는데, L-NAME 고혈압군에서 control 군에 비해 증가하였지만 약물군에서 유의성 있는 차이는 보이지 않았다 (Table 2).

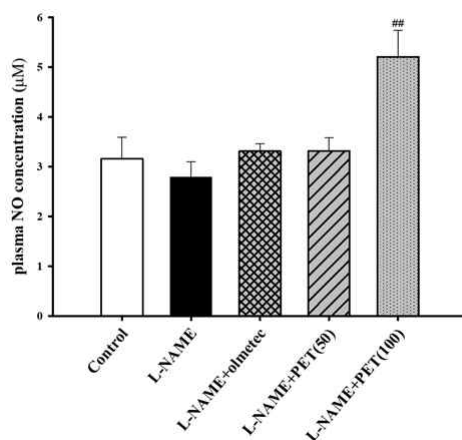


Fig.4. Effect of PET on plasma NO in L-NAME-induced hypertensive rats. Values are expressed as mean ± S.E. (n=4 per group). ##p<0.01 vs. L-NAME group.

Table 2. Effect of PET on albumin, BUN, creatinine level in plasma

	Control	L-NAME	L-NAME+olmetec	L-NAME+PET(50)	L-NAME+PET(100)
Albumin (g/dl)	3.22 ± 0.02	3.02 ± 0.02**	3.32 ± 0.06###	3.3 ± 0.08#	3.22 ± 0.04#
BUN (mg/dl)	13.75 ± 0.47	21.25 ± 1.65***	17 ± 0.4##	16.5 ± 0.95#	14.75 ± 0.75#
Creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.01	0.85 ± 0.05*	0.77 ± 0.02	0.85 ± 0.02	0.77 ± 0.02

Values are expressed as mean ± S.E. (n=4 per group). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. Control; #p<0.05, ##p<0.01 vs. L-NAME group.

5. 파어탕 투여에 의한 신장 기능 개선 효과

Metabolic cage에 군 별로 배서를 넣어 얻은 뇨를 이용하여 albumin 농도를 측정해보았다. 그 결과, 파어탕 투여군에서 L-NAME 고혈압군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다 (Figure 5). 또한, urine

osmolality를 비교해봤을 때, L-NAME 고농도군이 control군에 비해 유의성 있게 수치가 감소한 것을 확인하였고 파어탕 고농도군에서 유의성 있게 증가한 것을 확인하였다 (Table 3).

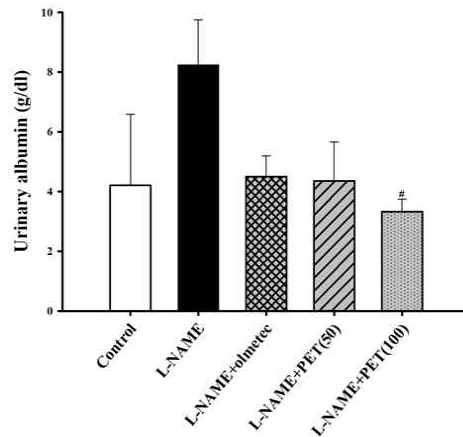


Fig.5. Effect of PET on urinary albumin in L-NAME-induced hypertension rat. Values are expressed as mean \pm S.E. (n=3 per group). #p<0.05 vs. L-NAME group.

Table 3. Effect of PET on body weight, water intake, urine volume, osmolality in L-NAME-induced hypertensive rats

	Control	L-NAME	L-NAME+olmetec	L-NAME+PET(50)	L-NAME+PET(100)
Body weight (g)	357.4 \pm 3.6	329.4 \pm 10.2	342.3 \pm 3.2	334.9 \pm 1.1	343.8 \pm 2.0
Water intake (ml)	25.9 \pm 1.8	24.3 \pm 3.3	25.5 \pm 0.9	26.7 \pm 2.0	26.1 \pm 1.4
Urine volume (ml/24h)	12.9 \pm 1.1	13.2 \pm 0.8	11.5 \pm 0.9	14.1 \pm 1.6	12.6 \pm 0.4
Osmolality (mOsm)	716.5 \pm 34.6	554.7 \pm 16.5**	653.2 \pm 37.9	629.5 \pm 26.1	639.5 \pm 20.1#

Values are expressed as mean \pm S.E. (n=5 per group). **p<0.01 vs. Control; #p<0.05 vs. L-NAME group.

IV. 고찰

고혈압은 주요한 만성질환 중 하나이며 심혈관의 기능을 제대로 이루지못하게 하고, 심근경색과 뇌졸중과 같은 다른 심혈관 질환의 부작용을 일으킨다. 전세계 10억명 이상의 성인이 고혈압을 앓고 있으며,

이 환자의 90 ~ 95 %가 본태성 고혈압을 앓고 있다⁸⁾. 고혈압 치료제의 부작용 증가로 인하여 천연물 소재의 한약제제에 대한 관심이 증가되고 있기에 본 연구를 통하여 파어탕의 고혈압 병태 동물모델의 혈압강하효과와 심신 기능 개선에 관한 효과를 규명하였다.

고혈압의 여러 원인 중 반응성 산소 종 (ROS) 과잉 생산, NOS 활성 및 NO 비가동률과 같은 내피 기능 장애의 원인으로 널리 알려져 있다⁹⁾. 내피 기능 장애는 고혈압의 초기 단계에서 관찰될 수 있다¹⁰⁾. 내피 기능은 생체 내 혈관 이완 및 혈관 수축과 관련이 있으며, 혈관 내피 세포에서 생성된 NO는 강력한 혈관 확장제이며 혈관 저항 및 성장 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다¹¹⁻¹³⁾. NO는 iNOS, nNOS 및 eNOS로 존재하는 NOS에 의해 L-arginine에서 합성되고¹⁴⁾, 이 중 eNOS는 기계적 스트레스 또는 ACh에 반응하여 생성되고 혈관 긴장도 조절에 중요한 기능으로 작용할 수 있다. eNOS 돌연변이는 혈압 및 혈장 레닌 활성의 증가를 통해 고혈압을 유발하는 것으로 나타났다¹⁵⁾. 따라서, eNOS의 발현을 억제시키는 L-NAME를 동물에 투여하게 되면 혈액 내에 NO 생성량이 줄어들게 되고 ACh에 의한 혈관 이완 반응이 저하된다¹⁶⁾. 이에 따라 파어탕의 혈관 기능 개선 효과를 확인하기 위해 sacrifice 후 혈관 장력 실험을 진행했다. 혈관은 PE로 수축시키고 ACh, SNP 및 ANP를 농도별로 처리하여 혈관의 이완 개선을 확인하였다. 본 연구에서 파어탕을 투여한 군에서 내피의존성과 내피 비의존성 혈관이완 반응에서 모두 개선 효과가 있음을 확인하였다. 실험에서 사용된 SNP는 혈관평활근을 이완시키는 작용을 하며, 혈관평활근에 미치는 파어탕의 효과를 확인하기 위하여 실험을 진행하였다. 위의 실험 결과가 파어탕이 고혈압에 의한 내피세포 및 평활근의 보호 작용을 함으로써 혈관 이완 효과를 보이는 것으로 사료된다.

L-NAME에 의한 지속적인 NO 생성 억제는 레닌-안지오텐신 시스템을 활성화시킴으로써 안지오텐신 II 수용체를 증가시키게 된다. 혈액내 증가된 알도스테론은 고혈압을 유발시키고 심신 기능에 변화를 일으킨다¹⁷⁻¹⁸⁾. 이 실험에서 L-NAME로 유도된 고혈압 동물군에서 수축기 평균혈압이 유의성 있게 증가하였고, 파어탕 투여군은 olmetec 투여군과 유사하게 고혈압군에 비해 유의성 있는 혈압 감소를 보이는 것으로 보아 혈압강하효과가 있음이 사료된다.

고혈압에 있어서 체액조절의 핵심은 심혈관에서 혈압을 조절하는 기능과 신장에서 물의 양을 조절하는 것으로서, 수분 및 전해질의 조절능력이 저하로 인하여 신장 및 심혈관 질환 발병이 증가하게 된다¹⁹⁾.

L-NAME로 인해 고혈압을 유도할 경우, 신장의 구조 및 기능적 변화를 일으킬 수 있다²⁰⁾. 따라서, L-NAME로 유도된 고혈압동물모델에서 파어탕이 신장 기능 개선 효과가 있는지 확인하기 위해 혈중 albumin, BUN 및 creatinine 농도를 측정하였다. 본 연구에서는 신장 기능 지표인 BUN과 albumin의 농도가 파어탕의 투여에 의해 L-NAME 고혈압군에 비해 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 따라서, 상호보완시스템인 한의학을 통하여 체액-심혈관계 질환에 관한 연계 개선 효능을 확인함으로써 파어탕이 고혈압 모델에 있어 심혈관과 신장의 기능 회복을 통하여 고혈압 질환을 개선하는 효능이 있음을 확인할 수 있었다.

V. 결론

본 실험에서는 파어탕의 혈압강하효과 및 심신기능 개선효과를 알아보기 위하여 L-NAME로 유도된 고혈압 모델을 이용하여 실험한 뒤 다음과 같은 결과를 얻었다. L-NAME 고혈압군에서 파어탕의 혈압강하 효과는 뚜렷하게 나타났으며, 흉부 대동맥에서 혈관 이완 개선에 효과를 보였다. 또한 혈액 내 NO농도, albumin 및 BUN등을 확인하여 파어탕의 혈관 기능의 활성과 신장 기능 개선을 보았다. 이와 같은 결과로 볼 때 파어탕은 L-NAME유도 고혈압을 완화시키며, 심신기능과 혈관 보호 효과에 작용하는 것으로 보인다. 그러므로 파어탕은 고혈압 및 심혈관계 질환에 있어서 유효한 치료제로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2019학년도 원광대학교의 교비지원에 의해 수행되었음

References

1. Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *J. Nutr*, 2006; 136: 736S.
2. Ahn KT, Jin SA, Jeong JO. Diagnosis and Treatment of Hypertension: Based on the



- Guidelines of the Korean Society of Hypertension, J Korean Neurol Assoc. 2019; 37(2): 123–134.
3. Li X, Kang DG, Lee JK, Kim SJ, Choi DH, Lee KB, Cui HZ, Yeom KB, Le HS. Study on the Vasorelaxant Mechanism of the Butanol Extract of *Euonymus alatus*. *Oriental Physiology & Patholog.* 2008; 22(1):148~154.
 4. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: Discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 755-768.
 5. Xin Gu, Herrera GA. Expression of eNOS in kidneys from hypertensive patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010; 3: 11-19.
 6. You JY, Seol GH, Suh SH, Ahn JH. Regulatory Mechanism of Vascular Contractility by Extracellular K⁺: Effect on Endothelium-Dependent Relaxation and Vascular Smooth Muscle Contractility. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,* 2004;37: 210–219.
 7. Kim DH, Lee YJ, Yoon JJ, Lee SM, Kang DG, Lee HS. Effect of Paeotang on tumor necrosis factor α -induced vascular inflammation in human umbilical vein endothelial cells. *Chin J Integr Med.* 2017.
 8. Loperena R, Harrison DG. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med Clin North Am.* 2017; 101(1): 169-193.
 9. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol.* 2012; 3: 441.
 10. Zou AP, Jr Cowely AW. Nitric oxide in renal cortex and medulla: an in vivo microdialysis study. *Hypertension.* 1997. 29(2): 194–198.
 11. Erdely A, Freshour G, Baylis C. Resistance to renal damage by chronic nitric oxide synthase inhibition in the Wistar-Furth rat. *Am J Physiol Intergr Comp Physiol.* 2006; 290(1): R66–72.
 12. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(9): 1213–1225.
 13. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(10): 1057-1069.
 14. Forte M, Conti V, Damato A, Ambrosio M, Puca AA, Sciarretta S, Frati G, Vecchione C, Carrizzo A. Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 7364138.
 15. Li Q, Yon JY, Cai H. Mechanisms and Consequences of eNOS Dysfunction in Hypertension. *J Hypertens.* 2015; 33(6): 1128–1136.
 16. Faria TO, Targueta GP, Angeli JK, Almeida EA, Stefanon I, Vassallo DV, et al. Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 110(2):359–366.
 17. Maneesai P, Prasarttong P, Bunbupha S, Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V, Tangsucharit P, Prachaney P, Pakdechote P. Synergistic Antihypertensive Effect of *Carthamus tinctorius* L. Extract and Captopril in L-NAME-Induced Hypertensive Rats via Restoration of eNOS and AT1R Expression. *Nutrients.* 2016; 8(3): 122.
 18. Welch WJ. Angiotensin II-dependent superoxide: effects on hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2008 Jul; 52(1): 51–56.
 19. Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, et al. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:1092–1099.
 20. Sung DJ, So WY, Park HY, Cha KS. Exercise

and Hypertension: Review of Nitric Oxide
Production and Vasodilation by Exercise.
Journal of The Korean Society of Living
Environmental System. 2010; 17(2):
181-190.