

# 防風通聖散이 L-NAME 유발 및 SHR 흰쥐의 고혈압에 미치는 영향

## Effect of *Bangpoongtongsungsan* on the Hypertention induced by L-NAME injection and SHR in Rats

李英和\* · 金敬喆\* · 李篤泰\*

### I. 緒論

혈압의 기본적인 요소는 심박출량, 대동맥박의 탄성, 말초혈관의 저항 및 혈액 또는 세포의 외액량 등이 있으며<sup>1)</sup>, 고혈압은 主要 死因의 하나로<sup>2,3)</sup> 만성 순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환이며<sup>4-7)</sup> 손상되는 대표적 표적장기는 腦, 心臟, 腎臟이고 腦卒中, 高血壓性 心不全, 冠狀動脈疾患, 尿毒症 등 치명적 합병증을 유발할 수 있으므로 적극적인 患者 관리와 치료가 요구되고 있다<sup>2,7,8,9,10)</sup>.

韓醫學에서 高血壓이라는 用語는 없으나, 高血壓의 영향으로 발생한 後頭痛, 어지러움, 어찢거림, 耳鳴, 흐린시야, 失神, 寤驚, 腦出血 등은 주로 頭痛, 眩暈, 肝陽上升 및 中風 등의 범주에 속하는 증상이며, 특히 中風과 밀접한 관련이 있다고 볼 수 있다<sup>11-13)</sup>.

中風의 發生原因은 크게 風, 火, 濕 및 虛로 분류할 수 있고, 그 本은 虛이며 標은 風, 火, 痰이라 할 수 있다. 따라서 中風의 치법이 疏風, 瀉火, 治痰, 補陰이라는 면에서 볼 때, 一切風熱 및

外感風邪, 內有蘊熱, 表裏皆實을 치료하는 防風通聖散의 의미가 중요하다고 생각된다<sup>14-31)</sup>.

許<sup>16)</sup>를 비롯한 역대의서들<sup>14,19,20)</sup>에서 防風通聖散은 中風의 主治方으로 提示되었으며, 근래 임상가들<sup>32-34)</sup>에 의해 中風 및 高血壓에 대한 治療方劑로 널리 활용되고 있다.

지금까지 高血壓에 대한 연구대상이 되었던 약재들을 살펴보면 대개 清熱之劑<sup>17,35)</sup>, 補陰之劑<sup>13,36)</sup>, 順氣之劑<sup>37,38)</sup>, 疎風之劑<sup>39-41)</sup> 등이었다. 防風通聖散에 대한 연구로는 成<sup>42)</sup>의 鎮痛, 消炎, 抗菌效果, 李<sup>43)</sup>의 抗알레르기 免疫效果, 孟<sup>44)</sup>의 肝損傷 毒素 解毒效果, 李<sup>45)</sup>의 高血壓 高脂血에 대한 效果등이 있었으나, 중풍 및 고혈압과 관련이 있는 혈관확장, 혈류조절 및 뇌혈류 - 뇌대사의 매개물질로 알려진 nitric oxide (NO)<sup>46-51)</sup>를 억제함으로써 인하여 유발되는 고혈압에 대한 연구는 없었다.

이에 著者는 防風通聖散이 高血壓에 미치는 效能을 실험적으로 立證하기 위하여, 防風通聖散 extract를 NO synthase 억제제인<sup>46,47,49,50,52-54)</sup> L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester) 투여로 유발된<sup>50,51,55-61)</sup> 高血壓 흰쥐와 원발성 高血壓 흰쥐의 혈압을 측정하였는 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

\* : 동의대학교 한의과대학 생리학교실

## II. 實驗

### 1. 재료 및 동물

#### 1) 재료

이 실험에 사용한 재료는 동의대학교 부속 한방병원에서 구입, 정선한 것을 사용하였으며 처방은 《증맥방약합편》<sup>32)</sup>에 수록된 것으로 1 첩분량은 다음과 같다.

防風通聖散		
약명	생약명	중량
滑石	Talcum	6.8 g
甘草	Glycyrrizae Radix	4.8 g
石膏	Gypsum Fibrosum	2.8 g
黃芩	Scutellariae Radix	2.8 g
桔梗	Platycodi Radix	2.8 g
防風	Sileris Radix	1.8 g
川芎	cnidii Rhizoma	1.8 g
當歸	Angelicae gigantis Radix	1.8 g
赤芍藥	Daemonia Radix Rubra	1.8 g
大黃	Rhei Undulati Rhizoma	1.8 g
麻黃	Ephedrae Herba	1.8 g
薄荷	Meniae Folium	1.8 g
連翹	Forsythiae Fructus	1.8 g
芒硝	Sodii Sulfis	1.8 g
薊芥	Nepatae Herba	1.4 g
白朮	Aractylodis Macrocephalae Rhizoma	1.4 g
梔子	Gardeniae Fructus	1.4 g
Total amount		40.4 g

#### 2) 동물

실험 동물은 체중 250 g 내외, 약 7 주령의 성장기 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley계)와 체중 500 g 내외, 약 40 주령의 고령 수컷 흰쥐 (Sprague-Dawley계) 및 원발성高血壓 (Spontaneously Hypertensive Rat; SHR) 흰쥐를 사용하였다. 실험동물은 사육실에서 물과 사료를 충분히 공급받으면서 사육되었다.

### 2. 방법

#### 1) 약물의 조제

防風通聖散 5 첩분량인 202 g에 정제수 2,000 ml를 가하고 2 시간 동안 전탕 후 여과액을 동결건조하여 71.2 g의 extract를 얻어 1 첩당 extract량은 14,240 mg 이었다. 복강주사는 防風

通聖散 extract를 무게 %로 생리식염수에 용해하여 사용하였으며, 경구투여는 흰쥐 체중 100 g당 사람 체중 비례량의 10 배인 237.3 mg의 防風通聖散 extract를 1 회 투여량으로 하였다.

#### 2) 혈압의 측정

실험동물에 3 % chloral hydrate 용액 10 ml/kg을 복강주사하여 마취한 다음 우측 대퇴동맥에 catheter (PE-50)를 삽입하고 pressure transducer (Model PT300, Range: -50~300 mm Hg, Grass, U.S.A)와 연결한 후 반창고를 사용하여 실험동물을 고정대에 느슨하게 고정하고 마취에서 깨어나도록 하였다. 마취에서 깨어난 약 3 시간 후, 정상적인 혈압으로 회복된 후부터 약물 실험을 시작하였으며, 대조군에는 동량의 생리식염수를 2 ml/마리 당 투여하고 실험군에는 검액을 동량의 생리식염수에 용해하여 투여하였다. 혈압은 수술 직후부터 약물실험 전기간동안 polygraph (Model 7, Grass, U.S.A)와 amplifier (Low-Level D.C. preamplifier 7P1, D.C. Driver Amplifier, Grass, U.S.A)를 사용하여 기록하였다. (Fig. 1)

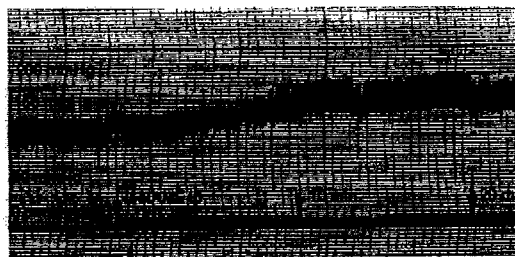


Figure 1. Sample data of mean arterial blood pressure increase following L-NAME ip treatment.

#### ① 실험 I

250 g내외의 약 7 주령 성장기 흰쥐에 chloral hydrate 마취하에서 우측 대퇴동맥에 catheter를 장착하고 흰쥐가 마취에서 완전히 깨어난 약 3 시간 후에 L-NAME 20 mg/kg을 복강주사하여 nitric oxide synthase (NOS)의 억제제로 인한 高

血壓을 유발하였다. L-NAME의 복강주사 2 시간 후 혈압이 충분히 상승한 다음 防風通聖散 extract를 생리식염수에 녹인 1%, 2% 및 5% 용액 (g/100ml)을 1 시간 간격으로 복강주사하면서 혈압의 변화를 측정하였다.

② 실험 II

250 g 내외의 약 7 주령 성장기 흰쥐에 혈압 실험 전 2 일 동안 防風通聖散 extract를 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 1 일 1 회 경구투여 하였으며, 3 일째에는 chloral hydrate 마취하에서 우측 대퇴동맥에 catheter를 장착하고 흰쥐가 마취에서 완전히 깨어난 약 3 시간 후에 L-NAME 20 mg/kg을 복강주사하고, 防風通聖散 extract를 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 경구투여 한 다음 약 5 시간 동안 혈압의 변화를 측정하였다.

③ 실험 III

250 g 내외의 약 7 주령 성장기 흰쥐에 3 일 동안 1 일 1 회씩 L-NAME 20 mg/kg은 복강주사를, 防風通聖散 extract는 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 경구투여하고, 3 일째에 chloral hydrate 마취하에서 대퇴동맥에 catheter를 장착하고 이어서 흰쥐가 마취에서 완전히 깨어난 약 3 시간 후에 L-NAME 20 mg/kg을 복강주사 하였으며 防風通聖散 extract는 경구투여하고, 약 5 시간 동안 혈압의 변화를 측정하였다.

④ 실험 IV

500 g 내외의 약 40 주령 고령 흰쥐에 혈압 실험 이전 2 일 동안 防風通聖散 extract를 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 1 일 1 회 경구투여 하였으며, 3 일째에는 chloral hydrate 마취하에서 우측 대퇴동맥에 catheter를 장착하고 흰쥐가 마취에서 완전히 깨어난 약 3 시간 후에 L-NAME 20 mg/kg을 복강주사하고, 防風通聖散 extract를 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 경구투여 한 다음 약 5 시간 동안 혈압의 변화를 측정하였다.

⑤ 실험 V

350 g 내외의 SHR 흰쥐에 혈압 실험 이전 2 일 동안 防風通聖散 extract를 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 1 일 1 회 경구투여 하였으며, 3 일

째에는 chloral hydrate 마취하에서 우측 대퇴동맥에 catheter를 장착하고 흰쥐가 마취에서 완전히 깨어난 약 3 시간 후에 防風通聖散 extract를 흰쥐 체중 100 g 당 237.3 mg씩 경구투여 한 다음, 약 5 시간 동안 혈압의 변화를 측정하였다.

3) 평균혈압의 계산 및 자료처리

평균혈압 (mean arterial blood pressure, MABP)은 physiograph로 기록된 혈압에서 (수축기혈압 + 이완기혈압 × 2) / 3 으로 계산하였으며, L-NAME 투여 (0 min) 1 시간 전부터 (-60 min) 약물투여 5 시간 후까지 (300 min) 매 30 분마다 평균혈압을 계산하고, 각 군 당 6 마리 실험동물의 평균치를 자료로 사용하였다.

III. 實驗 成績

1. 防風通聖散 extract의 복강주사가 L-NAME 투여로 유발된 성장기 흰쥐의 高血壓에 미치는 영향

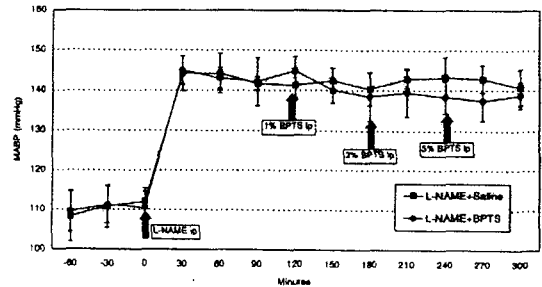


Figure 2. Effect of *Bangpungtongsung-San* extract by intraperitoneal injection on hypertension induced by L-NAME in adult rats

Table 1. Effect of *Bangpungtongsung-San* Extract by Intraperitoneal Injection on Hypertension Induced by L-NAME in Adult Rats (mmHg)

Group	Time point of MABP measurement (min)						
	-60	30	0	30	60	90	120
L-NAME + Saline	108 ± 6	111 ± 5	112 ± 3	144 ± 4	144 ± 5	142 ± 2	141 ± 3
L-NAME + BPTS	110 ± 5	111 ± 5	111 ± 4	145 ± 4	143 ± 3	142 ± 6	145 ± 4

Group	Time point of MABP measurement (min)					
	150	180	210	240	270	300
L-NAME + Saline	143 ± 3	140 ± 4	143 ± 2	143 ± 5	143 ± 3	141 ± 4
L-NAME + BPTS	140 ± 3	139 ± 6	135 ± 6	138 ± 4	135 ± 5	137 ± 3

L-NAME+Saline group was treated with intraperitoneal injection (ip) of saline at 120, 180, and 210 minute following 20 mg/kg L-NAME ip at 0 time point. L-NAME+BPTS group was treated with ip of *Bangpungtongsung-San* extract at 120 minute (1%), at 180 minute (2%), and at 210 minute (5%) following 20 mg/kg L-NAME ip at 0 time point. Data show mean  $\pm$  standard error, animal number is 6 in each group. There was no significant changes between two groups.

## 2. 防風通聖散 extract의 경구투여가 L-NAME 투여로 유발된 성장기 흰쥐의 高血壓에 미치는 영향

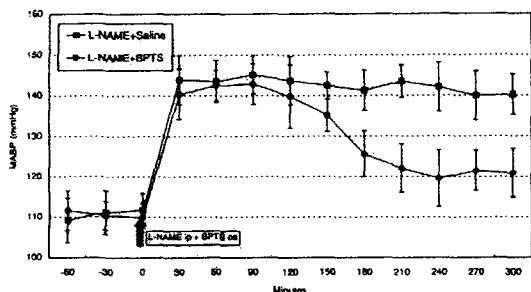


Figure 3. Effect of *Bangpungtongsung-San* extract by oral administration on hypertension induced by L-NAME in adult rats

Table 2. Effect of *Bangpungtongsung-San* Extract by Oral Administration on Hypertension Induced by L-NAME in Adult Rats (mmHg)

Group	Time point of MABP measurement (min)						
	-60	-30	0	30	60	90	120
L-NAME - Saline	109 $\pm$ 6	111 $\pm$ 5	112 $\pm$ 4	144 $\pm$ 6	144 $\pm$ 5	145 $\pm$ 5	144 $\pm$ 6
L-NAME - BPTS	112 $\pm$ 5	110 $\pm$ 4	110 $\pm$ 4	140 $\pm$ 6	143 $\pm$ 4	143 $\pm$ 5	140 $\pm$ 8

Group	Time point of MABP measurement (min)					
	150	180	210	240	270	300
L-NAME - Saline	143 $\pm$ 3	141 $\pm$ 5	144 $\pm$ 4	142 $\pm$ 6	140 $\pm$ 6	140 $\pm$ 5
L-NAME - BPTS	135 $\pm$ 4	126 $\pm$ 6	122 $\pm$ 6*	120 $\pm$ 7*	122 $\pm$ 5*	121 $\pm$ 6*

L-NAME+Saline group was treated with oral administration of saline following 20 mg/kg L-NAME ip at 0 time point. L-NAME+BPTS group was treated with oral administration of 237.3 mg/100g *Bangpungtongsung-San* extract following 20 mg/kg L-NAME ip at 0 time point. Data show mean  $\pm$  standard error, animal number is 6 in each group. There was significant ( $P<0.05$ ) decrease of mean arterial blood pressure (MABP) in L-NAME+BPTS group with respect to that in L-NAME+saline group from 210 to 300 minutes after BPTS extract treatment (\*:  $P<0.05$ ).

## 3. 防風通聖散 extract의 경구투여가 L-NAME 지속적 투여로 유발된 성장기 흰쥐의 高血壓에 미치는 영향

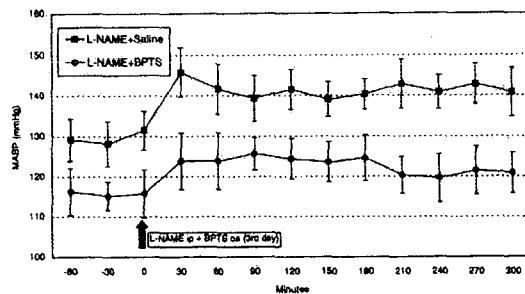


Figure 4. Effect of *Bangpungtongsung-San* extract by oral administration for 3 days on hypertension induced by L-NAME in adult rats

Table 3. Effect of *Bangpungtongsung-San* Extract by Oral Administration for 3 Days on Hypertension Induced by L-NAME in Adult Rats (mmHg)

Group	Time point of MABP measurement (min)						
	-60	-30	0	30	60	90	120
L-NAME - Saline	129 $\pm$ 5	128 $\pm$ 6	132 $\pm$ 5	146 $\pm$ 6	142 $\pm$ 6	139 $\pm$ 6	142 $\pm$ 5
L-NAME - BPTS	116 $\pm$ 6	115 $\pm$ 4	116 $\pm$ 6	124 $\pm$ 7	124 $\pm$ 7	126 $\pm$ 4	124 $\pm$ 5*

Group	Time point of MABP measurement (min)					
	150	180	210	240	270	300
L-NAME - Saline	139 $\pm$ 4	140 $\pm$ 4	143 $\pm$ 6	141 $\pm$ 4	143 $\pm$ 5	141 $\pm$ 6
L-NAME - BPTS	124 $\pm$ 5*	125 $\pm$ 6*	120 $\pm$ 5*	120 $\pm$ 6*	122 $\pm$ 6*	121 $\pm$ 5*

L-NAME+Saline group was treated with oral administration of saline following 20 mg/kg L-NAME ip for 3 days. L-NAME+BPTS group was treated with oral administration of 237.3 mg/100g *Bangpungtongsung-San* extract following 20 mg/kg L-NAME ip for 3 days. Data show mean  $\pm$  standard error, animal number is 6 in each group. There was significant ( $P<0.05$ ) decrease of mean arterial blood pressure (MABP) in L-NAME+BPTS group with respect to that in L-NAME+saline group from 120 to 300 minutes after BPTS extract treatment (\*:  $P<0.05$ ).

## 4. 防風通聖散 extract의 경구투여가 L-NAME 으로 유발된 고령 흰쥐의 高血壓에 미치는 영향

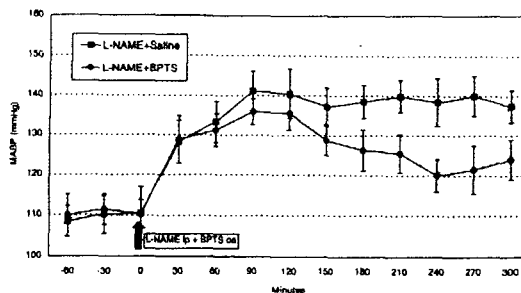


Figure 5. Effect of *Bangpungtongsung-San* extract by oral administration on hypertension induced by L-NAME in adult rats

Table 4. Effect of *Bangpungtongsung-San* Extract by Oral Administration on Hypertension Induced by L-NAME in Aged Rats (mmHg)

Group	Time point of MABP measurement (min)						
	-60	-30	0	30	60	90	120
L-NAME + Saline	109±4	110±5	111±7	128±5	133±5	141±5	141±6
L-NAME + BPTS	110±5	112±4	110±4	129±6	131±4	136±3	130±4

Group	Time point of MABP measurement (min)					
	150	180	210	240	270	300
L-NAME + Saline	137±5	139±4	140±4	138±6	140±5	137±4
L-NAME + BPTS	129±4	126±5	126±5*	120±4*	122±6*	124±5

L-NAME+Saline group was treated with oral administration of saline following 20 mg/kg L-NAME ip at 0 time point. L-NAME+BPTS group was treated with oral administration of 237.3 mg/100g *Bangpungtongsung-San* extract following 20 mg/kg L-NAME ip at 0 time point. Data show mean ± standard error, animal number is 6 in each group. There was significant (P<0.05) decrease of mean arterial blood pressure (MABP) in L-NAME+BPTS group with respect to that in L-NAME+saline group from 210 to 270 minutes after BPTS extract treatment (\*\*: P<0.05).

5. 防風通聖散 extract의 경구투여가 원발성 高血壓 흰쥐의 高血壓에 미치는 영향

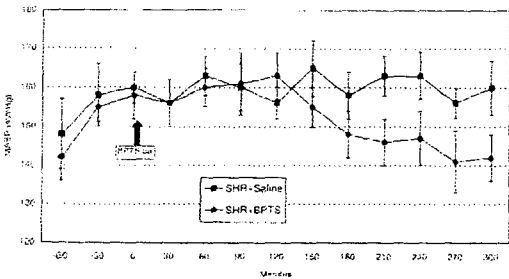


Figure 6. Effect of *Bangpungtongsung-San* extract by oral administration on spontaneous hypertensive rats

Table 5. Effect of *Bangpungtongsung-San* Extract by Oral Administration on Spontaneous Hypertensive Rats (mmHg)

Group	Time point of MABP measurement (min)						
	-60	30	0	30	60	90	120
SHR + Saline	148±9	158±8	160±4	156±6	163±5	160±6	156±4
SHR + BPTS	142±6	155±4	158±6	156±6	160±5	161±8	163±6

Group	Time point of MABP measurement (min)					
	150	180	210	240	270	300
SHR + Saline	165±7	158±6	163±5	163±6	156±4	160±7
SHR + BPTS	155±5	148±6	146±6	147±7	141±8	142±6

SHR+Saline group was spontaneous hypertensive rats treated with oral administration of saline at 0 time point. SHR+BPTS group was spontaneous hypertensive rats treated with oral administration of 237.3 mg/100g *Bangpungtongsung-San* extract at 0 time point. Data show mean ± standard error, animal number is 6 in each group. There was no significant changes between two groups.

IV. 考察

혈압의 기본적인 요소는 심박출량, 대동맥벽의 탄성, 말초혈관의 저항 및 혈액 또는 세포의 외액량 등이 있으며<sup>1)</sup> 高血壓의 치료는 2차적 心血管系를 예방하여 합병증의 유발방지와 동맥경화의 추진작용을 차단하는데 목표가 있다<sup>2)</sup>.

高血壓의 80% ~ 90%를 차지하는 것으로 알려진 본태성 高血壓의 병태생리학적 특성에 관하여 다음의 두가지 학설이 있다. 첫째, 혈관 평활근세포와 혈관내피세포의 기능에 이상이 있어서, 혈액속에 있는 여러 가지 혈관활성물질에 대하여 과민반응을 하거나 혈관평활근의 수축 및 이완기전의 이상, 즉 수축기전과 이완기전의 균형이 파괴됨에 의하여 高血壓이 유발된다는 설<sup>3)-6)</sup>과 둘째, 혈관평활근의 구조적인 이상에 의한 혈관벽의 비후로 인하여 혈관내경에 대한 혈관벽의 두께 비가 증가하여 高血壓이 유발된다는 설이다. 高血壓 동물에서 발견되는 혈관벽의 비후가 高血壓의 원인인지 아니면 혈압상승에 의한 이차적인 변화인지에 대하여는 이론의 여지가 있으나 일반적으로 혈관평활근의 비후는 혈압상승에 대한 적응현상으로 생각된다<sup>8)</sup>. 그러나 혈관평활근의 구조적인 이상이 혈관활성물질에 대한 혈관평활근의 과민반응을 일으키므로, 혈압상승에 의하여 야기된 혈관평활근의 비후는 혈관평활근의 수축력과 말초혈관의 저항을 증가시켜 高血壓을 유지하는 기전으로 작용할 가능성이 있다<sup>9)</sup>.

즉, 高血壓은 혈관평활근세포나 혈관내피세포의 기능적인 이상에 의하여 유발될 가능성이 높으며 高血壓에 의하여 생긴 혈관벽의 비후가 高血壓을 더욱 진행시키거나 유지하게 하는 기전으로 작용하리라 생각된다. 그러므로 혈관평활근 혹은 혈관내피세포의 기능적인 이상으로 인한 혈관평활근의 수축과 이완기전의 불균형 즉, 혈관평활근의 수축성이 증가하거나 이완기전의 이상으로 인한 vasomotor tone의 증가로 高血壓이 발생할 것이라는 가설이 우세하며 이를 입증하기 위한 연구가 많이 진행되고 있다<sup>6)</sup>.

본태성 高血壓에서 자연 경과는 30 % 가가이  
가 죽상경화성 합병증을 일으키고 50 %이상이  
高血壓 그 자체와 관련된 종말 장기 손상 즉, 심  
비대, 울혈성 심부전, 망막병증, 뇌혈관사고, 혹은  
腎장애를 일으킨다. 이차성 高血壓은 특이한 원  
인이 입증되는 경우로 거의 모든 이차성 高血壓  
은 호르몬 분비 또는 腎기능 장애와 관계된다  
(2,5,6,11,17,35)

高血壓의 심장에 대한 영향으로 高血壓에 의한  
사망의 대부분은 심근경색증이나 심부전증으로  
일어나고, 高血壓의 신경계통에 대한 영향에서  
망막의 동맥경화증, 아침의 후두통, 어지러움, 어  
찢거리는 것, 이명, 흐린시야, 실신, 뇌경색, 뇌출  
혈 등이 있고, 高血壓의 신장에 대한 영향에서  
세동맥과 사구체, 모세혈관층의 동맥경화성 병변  
이 일어나며, 高血壓 사망의 10 %는 신부전증이  
라고 알려져 있다. 즉, 高血壓으로 손상되는 표적  
장기는 腦, 心臟, 腎臟이고, 뇌졸중, 허혈성 심질  
환, 고혈압성 심부전, 관상동맥질환, 뇨독증등 치  
명적 합병증을 일으키게 된다(2,8,9,10,11,72)

韓醫學에서 高血壓이라는 용어는 없으나, 高血  
壓의 영향으로 발생한 후두통, 어지러움, 어찢거  
림, 이명, 흐린시야, 실신, 뇌경색, 뇌출혈 등은 주  
로 頭痛, 眩暈, 肝陽上升 및 中風등의 범주에 속  
하는 증상이며, 특히 中風의 전조증과 관계가 있  
다(8,11,12,13,73). 그러므로 高血壓도 中風의 발생원인  
인 風, 火, 濕 및 虛 로 그 원인을 요약할 수 있  
다(14,15,17,18,20-28)

防風通聖散은 劉의 <宣明方論>(14)에 최초로  
記載된, 一切 風熱과 表裏 및 三焦의 俱實에서  
發生하는 諸證을 治療하는 代表的인 處方으로,  
適應症에 관하여 劉(14)는 一切風熱燥證 등에 쓴다  
하였고, 朱(19)는 治熱風燥三者之總制라 하였으며,  
李(20)는 一切 風熱로 인한 疾病에 적용된다고 하  
였다. 許(16)는 風門과 熱門에서 本方을 論했으며  
汪(29)은 表裏之制에 本方을 배속하여 表裏三焦俱  
實을 治療한다고 하였다.

이상을 총괄하면 防風通聖散은 清熱瀉火 解毒  
을 主로하고, 瀉下, 祛風 利水藥을 조합했으며,

補血, 補氣, 健脾를 배려한 解表와 清熱의 表裏雙  
解劑라고 할 수 있다(29-31).

근래 내피유발확장 인자(endothelium derived  
relaxing factor: EDRF)로 혈관평활근에 대한 작  
용을 통해 혈관확장을 일으켜 혈류량 및 혈압을  
조절한다고 알려진 NO에 대한 연구가 활발한 가  
운데, L-NAME은 NO합성을 억제하는 대표적인  
물질로 알려져 있다(46,47,49,54).

1980년 Furchgott와 Zawadzki(74)는 동맥평활근  
의 이완이 건강한 동맥혈관의 내피세포와 관련이  
있음을 알아내고, acetylcholine 및  
bradykinin(75)과 같은 혈관활성물질로 혈관을 자  
극시켰을 경우 혈관내피세포에서 평활근을 이완  
시키는 내성인자가 유리되는 것을 발견하고, 내  
피의존성 이완인자(EDRF)가 있음을 가정하였다.  
그 후로 acetylcholine이 내피세포의 muscarine수  
용체에 작용하여 분비되는 EDRF는 NO가 그 연  
관물질임이 밝혀졌다(46,47).

이후 많은 NO에 대한 역할과 기능이 밝혀졌으  
나 지금은 혈관확장, 신경전도, 신경기능, 면역방  
어기능등 네가지로 요약할 수 있다. 이외에 최근  
에 밝혀진 NO의 생리학적 기능들은 동맥혈압조  
절, 長期 기억기전, 소화기능 및 항미생물 저항기  
능 등이 있다(48). 임상에서 혈관확장제로 사용하는  
nitroglycerin(76)과 nitroprusside(77,78)같은 유기질산  
염도 산화질소를 분비하여 혈관확장을 일으킨다  
고 한다. Moncada 등(49)에 의하면 NO의 생성을  
자극하면 혈관 평활근에 대한 작용을 통해 혈관  
의 확장과 만성적 혈류량의 증가를 가져오고 혈  
압을 조절하는데, NO로 인한 혈관확장은 적어도  
본태성 高血壓이나 혈관경련현상 등에도 매우 유  
효하며, 협심증, 울혈성 심부전, 고혈압성 졸도  
등에 널리 유용하다 하였다.

Schmidt 등(52)은 돼지 대동맥 내피세포에  
L-arginine을 넣고 배양한 결과 NO, NO2, NO3  
등이 생성되는 것을 발견하여 L-arginine이 산화  
질소의 전구물질임을 밝혔다. L-arginine은 NO의  
전구물질로, 내피세포에 존재하는 NADPH-의존  
성 효소인 NO 생성효소(NOS)에 의해 아미노산

L-arginine이 L-citrulline으로 전환되는 과정에 NO가 생성된다<sup>53)</sup>. 생성된 NO는 혈관 평활근으로 확산되어 3', 5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP)를 증가시킴으로써 혈관확장작용을 나타낸다<sup>49)</sup>. L-arginine의 동족체인 NW-nitro-L-arginine(L-NNA), NG-monomethyl-L-arginine(L-NMMA) 및 NG-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME) 등은 NO의 분비를 억제하여 내피 의존성 혈관이완을 방해한다는 것이 밝혀져, 반감기가 짧아 조직에서 직접 측정하기 어려운 NO 대신에 NO 합성억제제를 사용하여 NO의 영향을 간접적으로 볼 수 있게 되었다<sup>49,50)</sup>.

李<sup>54)</sup>는 EDRF길항제인 L-NNA의 투여후 평균 폐동맥압, 폐혈관저항, 전신혈관저항의 증가를 보고했고, Braxher 등<sup>55)</sup>은 EDRF길항제가 저산소성 폐혈관수축(HPV)을 항진시킨다고 보고했으며<sup>56)</sup>, Von Euler와 Liljestrand<sup>57)</sup>는 저산소성 폐동맥혈관수축이 폐동맥압 상승을 유도한다고 보고했고, Kennedy 등<sup>58)</sup>과 Weitzenblum 등<sup>59)</sup> 및 Hasleton 등<sup>60)</sup>도 저산소성 폐혈관 수축이 결국 폐고혈압증을 유발한다고 보고하였다.

실험적 연구로 2개월동안 NO합성을 억제했을 때 전신적 고혈압이 유효하게 유발되었고 사구체혈압의 상승과 사구체 투과율 감소와 함께 신장의 혈관수축이 상당하다고 밝혀졌으며, 이는 사구체의 고혈압과 신장질환을 동반하는 새로운 전신적 고혈압의 모델을 제시해 주는 것이라 하였다<sup>50)</sup>. L-NAME을 흰쥐에 경구투여했을 때 혈압이 오랫동안 상승했고 신장의 혈관수축도 여러시간에 걸쳐 유발되었다<sup>50)</sup>. Gardiner 등<sup>51)</sup>은 짧은 기간 L-NAME 투여시 흰쥐의 혈압이 30 mmHg 까지 증가되었다고 보고하였고, J-F Arnal 등<sup>61)</sup>은 장기적으로 L-NAME을 투여하니 용량에 비례하여 흰쥐의 혈압이 증가되었다고 하였다.

그러므로 저자는 소풍정열지제인 防風通聖散으로 L-NAME에 의해 유발된 고혈압에 대한 치료 효과를 알아보기 위해, L-NAME 투여로 유발된 고혈압 성장기 흰쥐와 고혈압 노령기 흰쥐 및 원발성 고혈압 흰쥐에, 防風通聖散 extract를 경구

투여 및 복강주사한 다음 혈압의 변화를 관찰하였다.

L-NAME으로 유발된 성장기 흰쥐의 고혈압 실험 중에서 防風通聖散 extract 1%, 2%, 5% 용액을 복강 투여한 후, 혈압의 변화를 측정한 결과 고혈압이 유발된 후 血壓은 약간의 抑制 傾向을 나타냈으나 유의성은 인정되지 않았다. 즉, 1% 防風通聖散 extract용액이 투여된 다음 혈압 증가가 약간 억제되었으나 그 후 용액의 농도 변화에 따라 혈압의 변화는 크게 일어나지 않았으므로, 防風通聖散 extract 복강 투여 효과는 농도에 상관없이 혈압억제 효과가 거의 없었다.

L-NAME으로 유발된 성장기 흰쥐의 고혈압 실험 중에서 防風通聖散 extract를 고혈압 유발전 미리 경구투여하고 고혈압 유발후 防風通聖散 extract를 다시 경구투여하여 혈압의 변화를 측정한 결과, 防風通聖散 extract를 미리 경구투여한 경우에도 정상 혈압을 떨어뜨리지 않았으며, 고혈압이 유발된 후 혈압은 시간의 경과에 따라 더욱 억제되는 경향을 나타내어 210 분 이후 300 분까지 유의성있게 억제되었다.

한편 본 실험과 다른 항 고혈압 실험의 결과에 대한 보고<sup>13,17,45)</sup>를 살펴보면, 한의학에서 보편적으로 사용하는 항 고혈압 처방의 복강 또는 혈관내 투여가 혈압상승을 억제하고 있음을 보여주고 있어 본 실험의 결과와 다르게 나타나고 있다. 이러한 이유는 실험 방법의 차이 즉 마취중에 혈압측정과 마취가 깬 상태에서의 혈압측정이라는 차이에서 찾아 볼 수 있을 것으로 생각되며, 물론 복강 투여량과 경구투여량의 양적인 차이는 현저하지만 L-NAME 및 검액의 복강투여 후 반응시간과 경구투여 후 반응시간 및 반응양태의 차이를 통해서 볼 때, 본 실험에서 경구투여시 혈압상승의 억제가 유의하게 나타나는 것으로 보면, 경구투여가 비록 예방적 효과를 고려하여 미리 투여하였으나 L-NAME에 의한 혈압상승을 억제하지 못하였으며, 이후 실험 후반부에서 유의한 효과를 나타내었고, 복강 투여는 투여후 곧바로 반응을 보였으나 농도의 증가에도 불구하고

유의한 효과를 보이지 못한 것으로 미루어 생각할 때, 복강투여보다는 전통적인 한약 복용방법인 소화기를 통한 흡수가 보다 더 효과가 있음을 보여준 것으로 생각된다.

실험 III의 경우, L-NAME에 의한 지속적인 혈압 유발과 防風通聖散 경구투여를 병행하여 실시한 결과, 실험군의 혈압상태가 60 분전, 30 분전에서 115 mmHg내외로 혈압증가가 억제된 상태를 유지하였으며, 120 분 이후 300 분까지는 유의성 있는 억제 효과를 나타내었다. 이러한 사실은 防風通聖散이 L-NAME에 의한 혈압상승을 억제하는 것을 보여주는 것으로 결과적으로 NO 합성에 영향하고 있는 것으로 생각할 수 있고, 이를 통하여 혈관평활근을 확장시키는 것으로 추론된다. 또한 NO합성을 차단하는 물질 또는 요소가 존재할 때는 건강한 상태에서 나타내는 효과보다는 더욱 지속적인 효과를 나타낸 것으로 생각된다.

L-NAME으로 유발된 고령 흰쥐의 高血壓 실험 중에서 防風通聖散 extract를 미리 경구투여하고 高血壓 유발후 防風通聖散 extract를 다시 경구투여하여 혈압의 변화를 측정된 결과, 성장기 흰쥐에 비하여 완만하게 혈압증가가 유발되었고 혈압증가 억제도 완만한 경향을 나타냈으며 210 분이후 270 분까지는 유의성 있는 억제를 나타냈다. 이를 통해 볼 때 L-NAME 유발 高血壓에서 防風通聖散은 성장기 흰쥐에 대한 혈압증가 억제 효과가 더욱 두드러져 虛症보다 實症에 더 유효하다고 볼 수 있을 것이다. 즉, 혈관 평활근에 대한 영향이 두드러지기 때문에 탄력이 왕성한 나이의 高血壓에 효과적인 것으로 생각되며, 이는 防風通聖散이 實症에 유효한 처방임을 밝힌 문헌적인 사실<sup>29-31)</sup>과도 일치한다고 하겠다.

원발성 高血壓 흰쥐에 防風通聖散 extract를 경구투여한 후 혈압 변화를 측정된 결과 유의성 있는 억제는 인정되지 않았으나 대조군에 비해서는 혈압증가 억제 경향을 나타냈고, 본래의 혈압을 내리지는 못했음을 알 수 있었다. 이로써 防風通聖散은 원발성 高血壓과는 무관한 것으로 생

각되나 좀 더 지속적이고 장기적인 관찰이 요구된다.

이상의 고찰을 종합하면 防風通聖散은 L-MANE으로 유발한 高血壓을 억제하는 바, 복강투여보다는 경구투여가 더욱 효과적이며, 한편 NO합성의 차단에 의한 혈관평활근의 수축에 의한 高血壓 유발이라는 관점에서 보면, 防風通聖散은 병적인 상태가 아닌 경우 즉 혈관평활근이 수축되지 않은 상태에서는 약리작용이 발현되지 않으나, 혈관평활근을 수축시키는 물질의 존재나 요소의 존재시에는 지속적으로 효과를 발휘하여 NO합성 등을 통하여 혈관평활근을 안정적으로 이완 시키고 있음을 알 수 있다.

또한 혈관평활근이 이완된 상태로 볼 수 있는 노령 흰쥐의 실험에서 보여주는 결과도 이러한 맥락에서 생각해 볼 수 있는 바, L-NAME이 노령 흰쥐의 혈관평활근수축에 큰 영향이 없으므로 이를 이완시키는 효과도 비례적으로 작은 것으로 생각된다.

마지막으로 원발성 高血壓에는 억제의 경향을 보였을 뿐 유의성이 없는 것으로 보아 防風通聖散이 효과를 나타내는 기전과는 다른 高血壓 상태이거나 좀더 지속적인 투여의 결과를 요구하는 것으로 생각된다.

따라서 防風通聖散은 NO합성 차단에 의한 혈관평활근 수축으로 나타나는 高血壓에 효과적이며, 고령보다는 청,장년층의 高血壓 또는, 實症의 高血壓에 효과적인 것으로 생각된다.

## V. 結論

防風通聖散이 흰쥐의 고혈압에 미치는 영향을 알아보기 위하여, L-NAME으로 유발된 高血壓 흰쥐에서 성장기와 고령의 경우 및 성장기에서 복강주사와 경구투여의 경우, 그리고 원발성 高血壓 흰쥐의 경우로 나누고, 대퇴동맥에 catheter를 삽입하고 마취가 완전히 깨어난 3 시간 후 혈압을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 防風通聖散 복강주사는 L-NAME 투여로



유발된 성장기 흰쥐의 高血壓에서 혈압강하의 유의성이 인정되지 않았다.

2. 防風通聖散 경구투여는 L-NAME 투여로 유발된 성장기 흰쥐의 高血壓에서 혈압강하의 유의성이 인정되었다.

3. 防風通聖散 경구투여가 L-NAME의 지속적 투여로 유발된 성장기 흰쥐의 高血壓에서 혈압강하의 유의성이 인정되었다.

4. 防風通聖散 경구투여가 L-NAME 투여로 유발된 고령 흰쥐의 高血壓에서 혈압강하의 유의성이 인정되었다.

5. 防風通聖散 경구투여가 원발성 高血壓 흰쥐의 高血壓에서 혈압강하의 유의성이 인정되지 않았다.

이상의 結果로서 防風通聖散 extract는 L-NAME 투여로 유발된 高血壓에서 경구투여할 경우 혈압을 降下시켰고, 성장기에 더욱 효과적 인 것으로 생각된다.

= Abstract =

Effect of *Bangpoongtongsungsan* on the Hypertention induced by L-NAME injection and SHR in Rats

Lee, Young-Hwa\* · Kim, Kyung-Chul\* · Lee, Yong-Tae\*

\*:Dept. of Physiology, College of Oriental Medicine, Dong-Eui University, Pusan, Korea

In order to get the effect of *Bangpoongtongsungsan* (BPS) water extract on the blood pressure of every 5 group of rats (in normal state of after 3 hours of unanesthetized) was measured and following results were obtained.

1. BPS intraperitoneal injection was not recognized as having the effect of decreasing blood pressure compared with Control on hypertension induced by L-NAME in young rats.

2. BPS oral administration was recognized as having the effect of decreasing blood pressure compared with Control on hypertension induced by L-NAME in young rats.

3. BPS oral administration was recognized as having the effect of decreasing blood pressure compared with Control on hypertension induced by L-NAME's continual injection and BPS continual oral administration in young rats.

4. BPS oral administration was recognized as having the effect of decreasing blood pressure compared with Control on hypertension induced by L-NAME's in adult rats.

5. BPS oral administration was not recognized as having the effect of decreasing blood pressure compared with Control on spontaneous hypertension rats.

According to the above results, it is known that BPS extract oral administration decreased the blood pressure of hypertension induced by and more effective to the youth.

Key Word : L-NAME, hypertension, blood pressure. *Bangpoongtongsungsan*, Nitric oxide

參考文獻

1. 權榮國 外, 「임상진료와 상용신약」, 서울: 南山堂, 1983, pp.282-287.
2. 大韓醫學協會 분과학회 협의회, 「高血壓」, 서울: 여문각, 1986, pp.1-22, 37-63, 113-134.
3. 孔世權 外, 「韓國의 死亡率과 死亡原因」, 서울: 한국인구보건연구원, 1983.
4. 崔珉準, “高血壓과 血中脂質濃度와의 관계에 관한 연구”, 경희대학교 대학원, 1994.
5. 李學重, “우리나라 뇌졸중의 현황과 나아가야 할 방향”, 「순환기 내과 학회지」, Vol. 21, no. 4, 1991, pp.671-672.
6. 吳秉熙, “高血壓 基準과 치료의 최근 方向”, 「대한의학회지」, Vol. 36, no. 11, 1993.

- pp.1364-1368.
7. 유동준, “高血壓의 豫防을 위한 역학적 연구”, 「경희대학교 논문집」, Vol. 14, 1985, p.175.
  8. 洪性範, 「高血壓 中風의 韓方療法」, 서울: 醫藥社, 1983, pp.47-114, 165-186.
  9. 서울대학교 의과대학, 「心臟學」, 서울: 서울대학교 출판부, pp.249-254.
  10. 孫宜錫 外, “한국인 高血壓의 역학적 研究”, 「內科學會誌」, 1968, 11:199.
  11. 해리슨내과학 편찬위원회, 「HARRISON'S 내과학 1」, 서울: 정담, 1997, pp.1202-1220.
  12. 李遠, “補心湯과 瀉心湯 投與가 正常實驗動物의 血壓 및 排尿에 미치는 影響”, 「東西醫學」, Vol. 6. no. 1, 1981.
  13. 안일희, 김세길, “杞菊地黃湯 煎湯液이 家兔의 血壓降下에 미치는 影響”, 「대한한의학회지」, Vol. 10, no. 1, 1989, pp.93-98.
  14. 劉完素, 「劉河間三六書」, 서울: 成補社, 1976, 上卷 pp.37-44, p.158, 下卷, pp.273-286.
  15. 朱震亨, 「丹溪心法」, 中國: 五洲出版社, 一卷, 1975, p.16.
  16. 許浚, 「東醫寶鑑」, 重版, 서울: 南山堂, 1990, pp.509-524, p.631.
  17. 宋孝貞, 文濬典, “清上瀉火湯이 血壓 및 脂質代謝에 미치는 영향”, 「경희한의대 논문집」, Vol. 5, 1982, pp.131-146.
  18. 李京燮, “竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 白鼠의 血壓 및 血糖에 미치는 影響”, 「경희한의대 논문집」, Vol. 5, 1982, pp.309-315.
  19. 朱震亨, 「丹溪心法附餘」, 서울: 大星文化社, 1982, p.119, 381, 392.
  20. 李杲, 「東垣十種醫書」, 臺北: 五洲出版社, 1989, p.2, 23, 42, 43, 309, 346, 449, 458.
  21. 李文鎬 外, 「내과학」, 서울: 金剛出版社, 1979, pp.77-79, 1450-1452.
  22. 洪元植, “知母와 黃栢이 血壓降下에 미치는 영향”, 東洋醫學研究員, 1979, p.12, 16, 40.
  23. 張機, 「仲景全書」, 臺北: 集文書局, 1972, p.345, 577, pp.383-387.
  24. 巢元方, 「諸病源候論」, 臺北: 文光圖書有限公司, 1965, p.1, pp.53-61.
  25. 孫思邈, 「備急千金要方」, 臺北: 中國醫藥研究所, 1965, p.153, 167.
  26. 王燾, 「外臺秘要」, 서울: 成補社, 1975, pp.36-362.
  27. 李杲, 「東垣十書」, 上海: 乙海鴻文書局, 卷中, 1914, pp.2-10.
  28. 上海中醫學院, 「中醫內科學」, 香港: 商務印刷館, 1975, pp.150-169, p.297.
  29. 汪詡庵, 「醫方集解」, 台北: 文光圖書有限公司, 中華民國 75年, p.99.
  30. 하연석 編著, 「韓藥處方的 構成과 解說」, 서울: 藥業新聞社, 1986, p.172, 173, 336, 337, 358.
  31. 一中社 編輯部 編著, 「韓方製劑의 歸經, 八綱」, 서울: 一中社, 1989, p.139.
  32. 黃度淵, 「證脈方藥合編」, 서울: 南山堂, 1987, pp.122-123.
  33. 朴炳昆, 「韓方 臨床 四十年」, 서울: 大光文化社, 1989, p.54, 275.
  34. 朴淳達, 「研谷 臨床 經驗 處方」, 서울: 一中社, 1998, p.14.
  35. 李東熙, “中風에 應用되는 清心丸이 高血壓에 미치는 영향”, 「경희한의대 논문집」, Vol. 3, 1980, pp.15-34.
  36. 張二洙, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮, 具本泓, “清心地黃湯이 虛熱性 心臟障礙와 高血壓 및 脂質代謝에 미치는 영향에 대한 實驗的 研究”, 「경희한의대 논문집」, Vol. 8, 1985, pp.331-345.
  37. 金弘淳, “半夏白朮天麻湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 영향”, 서울: 경희대학교 대학원, 1992.
  38. 安共立, “星香正氣散이 家猫의 血壓 및 心搏動에 미치는 영향”, 「경희한의대 논문집」, Vol. 8, 1985, pp.205-233.
  39. 金壽億, “三黃瀉心湯과 羌活愈風湯이 家兔血清中 總Cholesterol量에 미치는 영향”, 「경희한의대 논문집」, Vol. 4, 1976, p.55.
  40. 崔賢, “天麻鉤藤飲이 家兔의 血壓반응에 미치는 영향”, 「원광대학교 논문집」, Vol. 2, 1982, pp.219-231.

41. 金希俊, 任宰訓, “鎮肝熄風湯이 家兔의 血壓 및 血清 Total Cholesterol에 미치는 영향”, 「대한한방내과학회지」, 1991, pp.109-119.
42. 成賢濟, “防風通聖散의 鎮痛 消炎 解熱 및 抗菌作用에 關한 實驗的 研究”, 경희대학교 대학원, 1984.
43. 李東炫, “防風通聖散 및 防風通聖散 加味方이 항알레르기과 면역반응에 미치는 영향”, 경희대학교 대학원, 1990.
44. 孟貞均, “防風通聖散이 CCl<sub>4</sub>中毒白鼠의 血液上에 미치는 영향”, 경희대학교 대학원, 1985.
45. 李南勳, 李京燮, “防風通聖散이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 영향”, 「대한한방내과학회지」, Vol. 8, 1987, pp.520-531.
46. Griffith TM, Monor RL, Guerra R, Bates JN, Harrison DG.: “The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor.” *Nature*, 1984, 308: 735-47.
47. Palmer RMJ, Terrige AG, Moncada SA.: “Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor.” *Nature*, 1987, 327: 524-6.
48. 김수현, 정종화, 김송명, “Nitric oxide, Isosorbide dinitrate 및 Sodium nitroprusside가 허혈성 심근에 미치는 영향”, 「대한흉부외과학회지」, 1996, 29: 1055-65.
49. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA.: “Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology.” *Pharmacological Reviews*, 1991, 43: 109-42.
50. C. Baylis, B. Mitraka, and A. Deng.: “Chronic Blockade of Nitric oxide Synthesis in the Rat Produoes Systemic Hypertension and Glomerular Damage.” *J. Clin Invest*, 1992, 90: 278-281.
51. Gardiner, S.M., A.M. Compton, T. Bennett, R.M.J. Palmer, and S. Moncada.: “Persistent haemodynamic changes following prolonged infusions of N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine methylester in concious rats.” In *Nitric Oxide from L-Argineinem: a Bioregulatory System*. S. Moncada and E.A.Higgs, editors Elsevier, Amsterdam, 1990, 489-491.
52. Schmidt HHHW, Klein MM, Niroomand F, Bohme E.: “Is arginine a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide.” *Eur J Pharmacol*, 1988, 148: 293-295.
53. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncasa S.: “Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine.” *Nature*, 1988, 333: 664-6.
54. 이인성, 이헌재, “L-Arginine의 흰쥐 적출심근 보호효과에 관한 연구”, 「대한흉부외과 학회지」, Vol. 29, 1996, pp.1076-1080.
55. Brashers VL, Peach MJ, Rose E.: “Augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused rat lung by in vitro antagonists of endothelium-dependent relaxation.” *J Clin Invest*, 1988, 82f: 1495-1502.
56. 김중욱, 채병국, “실험견에서 흉추경막의 마취가 급성미만성 폐포저산소증과 N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine으로 유도된 폐고혈압증에 미치는 영향”, 「대한마취과 학회지」, Vol. 29, 1995, pp.317-328.
57. Von Euler US, Liljestrand G.: “Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.” *Acta Physiol Scand*, 1946, 12: 301-20.
58. Kennedy TB, Michael JR, Huang CK, Kallmann Cli, Zahka, Schlott W, Summer W.: “Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease.” Acontrolled double blind study. *Am Rev Respir Dis*, 1984, 129: 544-51.
59. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M.: “Prognostic value of pulmonary artery perssure in chronic obstructive pulmonary disease.” *Thorax*, 1982, 36: 752-8.

60. Hasleton PS, Heath D, Brewer DB.: "Hypertensive pulmonary vascular disease in states of chronic hypoxia." *J Pathol Bacteriol*, 1969, 95: 431-40.
61. J-F. Arnal, L. Warin and J-B. Michel.: "Determinants of Aortic Cyclic Guanosine Monophosphate in Hypertension Induced by Chronic Inhibition of Nitric oxide Synthase." *J. Clin. Invest*, 1992, 647-652.
62. 金一赫 外, 「韓方醫藥學」, 서울: 동남출판사, 1985, pp.194-215.
63. Johns AW, Hart RC.: "Altered ion transport in aortic smooth muscle during deoxycorticosterone acetate hypertension in the rat." *Circ Rec*, 1975, 37: 333-41.
64. Harder DR, Contney SJ, Willes WJ, Stekiel WJ.: "Norepinephrine effect on in situ venous membrane potential in spontaneously hypertensive rats." *Am J Physiol*, 1981, 24: H837-42.
65. Webb RC, and Bohr DF.: "Potassium relaxation of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats." *Blood Vessels*, 1979, 16: 71-9.
66. Webb RC, Bohr DF.: "Recent advances in the pathogenesis of hypertension: Consideration of structural, functional, and metabolic vascular abnormalities resulting in elevated arterial resistance." *Am Heart J*, 1981, 102: 251-67.
67. Lischer TF, Vanhoutte PM, Boulanger C, Dohi Y, Buhler FR.: "Endothelial dysfunction in hypertension. Inc: Rubanyi GM. Cardiovascular Significance of Endothelium-Derived Vasoactive Factors." New York Futura publishing Company, Inc., 1991, 199-221.
68. Mulvany MJ, Aalkjaer C, Nilsson H, Orsgaard N, Peterson T.: "Raised intracellular sodium consequent to sodium-potassium-dependent ATase inhibition does not cause myogenic contractions of 150 micron arteries from rat and guinea pig." *Clin Sci*, 1982, 63:45s-8s.
69. 함시영, 김기환, 서경필, "저항동맥의 수축성에 대한 연구", 「대한흉부외과 학회지」, Vol. 28, 1995, pp.1079-1095.
70. 의학교육연수원, 「家庭醫學」, 서울: 서울대학교 출판부, 1993, pp.294-299.
71. 李京燮 外, 「東醫心系內科學」, 서울: 書苑堂, 1995, pp.205-208, pp.400-406.
72. 孫宜錫, "한국인 高血壓症과 動脈硬化症에 관한 연구", 「대한내과학회지」, Vol. 18, no. 3, 1975, pp.251-263.
73. 李禎鏞, 金炳卓, "柴苓湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 영향", 제 5권, 제 2호, 1997, pp. 319-332.
74. Furchgott RF, Zawadzki JV.: "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine." *Nature*, 1980, 288: 373-6.
75. Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV.: "Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin." *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 72: 2106-10.
76. Pirlo AF, Benumof JL, Trousdale FR.: "Potentiation of lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction by intermittent hypoxia in dogs." *Anesthesiology*, 1981, 55: 226-30.
77. Benumof TL.: "Hypoxic pulmonary vasoconstriction and sodium nitroprusside infusion." *Anesthesiology*, 1979, 50: 481-3.
78. Heerdt PM, Lawrence LY.: "Differential effect of prostaglandin E1 and sodium nitroprusside on intrapulmonary shunt fraction in a cardiac transplantation patient." *Anesth Analg*, 1989, 69: 665-7.