

# 祛風至寶丹의 혈관이완 효능과 기전에 관한 연구

한성호, 김동은, 박동완, 정승현, 신길조, 이원철

동국대학교 한의과대학 내과학교실

## Studies on the Effect and Mechanism of Geupoongjibo-dan's Relaxation on a Blood Vessel

Sung-Ho Han, Dong-Eun Kim, Dong-Wan Park, Sung-Hyun Jeong, Gil-Cho Shin, Won-Chul Lee

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University

**Objectives :** This study was conducted to evaluate the effect and mechanism of *Geupoongjibo-dan*'s relaxation of the tension of the blood vessel caused by Phenylephrine and KCl.

**Methods :** In order to study the effect of *Geupoongjibo-dan*'s relaxation of the blood vessel tension, *Geupoongjibo-dan* extract was infused into Phenylephrine and KCl-induced contracted rabbit aorta strips. To analyze the mechanism of *Geupoongjibo-dan*'s effect on the blood vessel, *Geupoongjibo-dan* extract infused into Phenylephrine and KCl-induced contracted strips induced by agonists after treatment of N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine, Methylene Blue.

**Results :**

1. *Geupoongjibo-dan* was very effective in relaxing the blood vessels contracted by Phenylephrine.
2. *Geupoongjibo-dan* was effective against Phenylephrine, than against KCl.
3. *Geupoongjibo-dan*'s more relaxation effect on a blood vessel was terminated by N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine and methylene treatment.

**Conclusion :** This study showed that *Geupoongjibo-dan*'s relaxation effect on a blood vessel is irrelevant to  $\alpha$ -adrenalin receptor, and it relaxes contracted vessels through cGMP channel.

**Key Word :** *Geupoongjibo-dan* extract, relaxation effect, blood vessel's tension.

## I. 緒 論

최근 중풍으로 인한 사망률이 높아지면서 중풍의 위험인자와 중풍예방에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는데 그 선행질환의 치료에 주안점을 두고 있다.<sup>1</sup> 중풍의 선행질환 중 고혈압은 만성 순환기계질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등 치명적인 합병증을 유발한다.<sup>2</sup>

혈압은 심장박출량 및 세동맥의 저항으로 표시하고 있는데, 혈관을 수축, 이

완시키는 매개물질은 평활근의 표면에 있는 특별 수용체에 결합되어 작용하며 혈관 내에는 고유하게 자가조절기능이 있어서 혈관에 혈류가 많이 흐르게 되면 과대관류를 막기 위해 혈관이 수축하게 된다.<sup>3</sup> 만약 혈관이 혈압의 변화에 대응하지 못할 경우 병적인 고혈압이 유발된다.<sup>4</sup>

한의학에서 고혈압이란 용어는 없으나,<sup>5</sup> 고혈압으로 인해 야기되는 증상들을 肝陽上亢, 肝風內動, 肝腎陰虧, 心氣虛, 心陽虛, 心血虛, 心陰虛, 痰濕壅盛,

陰陽兩虛 등의 범주에 귀속시켜,<sup>6,7,8</sup> 淸熱瀉火, 祛風, 滋陰, 涼肝, 化痰의 치법을 기본으로 하여 상응하는 藥材를 활용하여 치료를 하고 있다.<sup>6,7,8,9</sup>

祛風至寶丹은 元代 朱震亨의 丹溪心法<sup>10</sup>에 수록되었으며, 防風通聖散에 人蔘, 熟地黃, 黃柏, 黃連, 羌活, 獨活, 天麻, 細辛, 全蝎을 加하여 구성된 處方으로 祛風淸熱의 작용이 있어, 臨床에서 頭痛, 眩暈, 中風昏倒, 精神蒙昧 등에 救急 處方으로 活用되고 있다.<sup>11,12,13</sup>

한편, 최근 평활근 이완효능에 대한 연구로는 孟<sup>14</sup>이 龍膽瀉肝湯을, 金<sup>15</sup>이 豨薟을, 李<sup>16</sup>가 黃連을 李<sup>17</sup>는 防風通聖散이 혈관수축이 유도된 실험용 흰쥐에

접수 : 2001년 6월 11일 채택 : 2001년 8월 13일  
교신저자 : 한성호 (경기도 성남시 분당구 수내동 87-2 동국대학교 분당한방병원 의국, 전화 : 031-710-3734, E-mail: hanshow21@hanmail.net)

투여하였을 때 혈관 평활근에 유의한 이완효능이 있음을 보고하였으나, 祛風至寶丹의 혈관이완효능과 기전에 관한 연구는 찾아볼 수 없었다.

이에 저자는 祛風至寶丹이  $\alpha$ -adrenalin 수용체와 결합하는 Phenylephrine 및 KCl의 세모막 탈분극에 의한 수축혈관에 대한 이완효능을 관찰하고, 아울러 祛風至寶丹의 혈관이완 작용에 미치는 N $\omega$ -nitro-L-arginine, Methylene Blue의 영향을 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

## II. 實 驗

### 1. 재료

#### 1) 동물

체중 300~350g의 Sprague-Dawley 계 흰쥐(대한동물실험센터, 한국)를 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 10일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 암수 구분 없이 사용하였다.

#### 2) 약재

본 실험에 사용된 祛風至寶丹 검액은 丹溪心法<sup>10</sup>에 준하였으며 동국대학교 한방병원에서 10첩 분량을 분쇄한 후 蜜丸하였다 (Table 1).

#### 3) 실험기기

생리기록계는 Physiograph(Grass 7, USA)를, 근 수축변환기는 Force Transducer (FT-03)를, 미세장력 조절 장치로는 Micromanipulator(Narishige, M-3)를 사용하였으며, Bath는 Organ bath(1.5ml)를 사용하였다.

### 2. 方法

#### 1) 검액의 조제

祛風至寶丹 200g을 Round Flask에

Table 1. The Amount and Composition of Geupoongjibo-dan

韓藥名	生藥名	部位	重量(g)
滑石	Talcum	Mg <sub>3</sub> (Si <sub>4</sub> O <sub>10</sub> )(OH) <sub>2</sub>	3.0
川芎	Cnidii Rhizoma	Root	2.5
當歸	Angelicae Gigantis Radix	Root	2.5
甘草	Glycyrrhizae Radix	Root	2.0
防風	Ledebouriellae Radix	Root	1.5
赤芍藥	Paeoliae Radix	Root	1.5
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	Root	1.3
石膏	Gypsum Fibrosum	CaSO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	1.0
黃芩	Scutellariae Radix	Root	1.0
桔梗	Platycodi Radix	Root	1.0
熟地黃	Rehmanniae Radix	Root	1.0
天麻	Gastrodiae Rhizoma	Rhizoma	1.0
人參	Ginseng Radix	Root	1.0
獨活	Rhizoma Notopterygii	Rhizoma	1.0
羌活	Angelicae Pubescentis Radix	Root	1.0
梔子	Fructus Gardeniae	Fruit	0.6
連翹	Fructus Forsythiae	Fruit	0.5
荊芥	Herba Schizonepetae	Herb	0.5
薄荷	Herba Menthae	Herb	0.5
麻黃	Ephedrae Herba	Herb	0.5
芒硝	Natrii Sulfas	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 10H <sub>2</sub> O	0.5
黃連	Rhizoma Coptidis	Rhizoma	0.5
大黃	Rhei Rhizoma	Root	0.5
黃柏	Phellodendri Cortex	Bark	0.5
細辛	Asiasari Radix	Root	0.5
全蝎	scorpio	Body	0.5
Total			27.8

넣고, 증류수 1,000ml을 가하여 가열추출한 후 추출액을 여과하고, 여과액을 Rotary Evaporator로 감압 농축한 후 동결건조하여 34.3g의 분말을 얻었다.

#### 2) 혈관절편의 제작

실험용 절편은 흰쥐를 마취한 후 실험시켜 희생시킨 다음, 즉시 복강을 열고 흉부 대동맥을 적출하였다. 이들 조직을 Krebs-Ringer Bicarbonate 용액에 담근 후 실온에서 혈관주위의 연조직과 지방을 제거한 다음 약 2mm정도로 잘라내어 고리형태의 혈관절편을 제작하여 Physiograph 장치에 연결하여 실험에 사용하였다.

#### 3) 영양액 제조

혈관근육의 정상적인 유지를 위해 95%의 O<sub>2</sub>와 5%의 CO<sub>2</sub>를 혼합한 가스를 계속 주입시킨 상태에서 NaCl 119.8, KCl 4.6, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgCl<sub>2</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, glucose 10mM로 하여 pH를 7.4로 조정된 Krebs-Ringer Bicarbonate 용액을 사용하였다.

#### 4) 혈관수축 억제작용 측정

(1) Phenylephrine 유도 수축혈관에 대한 祛風至寶丹의 이완효능 측정  
95%의 O<sub>2</sub>와 5%의 CO<sub>2</sub>를 혼합한 가스가 연속적으로 공급되고, 37±0.5℃로 유지되는 Krebs-Ringer Bicar-

bonate 용액이 Peristaltic Pump를 통하여 4 ml/min의 속도로 흐르고 있는 Organ Bath(용량 1.5 ml)에 혈관절편을 현수하여 한쪽 끝은 Organ Bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 Force Transducer에 연결하여 등장성 수축 및 이완을 기록하였다. Micromanipulator를 이용하여 초기 장력을 1g 부하하고 1시간 이상 평형을 유지시킨 후 실험에 이용하였다. 수축혈관에 대한 이완효능은 혈관절편을 0.1 $\mu$ M(or 10<sup>-6</sup> M)의 Phenylephrine을 사용하여 최고 수축기에 이르렀을 때, 祛風至寶丹 검액을 농도 0.1mg/ml, 0.3mg/ml, 0.5mg/ml, 0.8mg/ml, 1.0mg/ml로 투여, 각각 나타나는 반응을 Physiograph로 연속 기록하였다.

(2) KCl 유도 수축혈관에 대한 祛風至寶丹의 이완효능 측정

Phenylephrine 유도 수축혈관에 대한 祛風至寶丹의 이완효능 측정조건하에서 0.1 $\mu$ M의 Phenylephrine 대신 KCl 65.4mM을 사용하여 혈관절편이 최고 수축기에 이르렀을 때 祛風至寶丹 검액을 농도 0.1mg/ml, 0.3mg/ml, 0.5mg/ml, 0.8mg/ml, 1.0mg/ml 로 투여, 각각 나타나는 반응을 Physiograph로 연속 기록하였다. KCl이 일으키는 세포막 탈분극에 의한 수축에 대한 이완효능은 실험전 65.4mM의 KCl로 3회 이상 수축시켰을 때 일정한 크기의 수축을 일으키는 절편만을 사용하여 祛風至寶丹 검액을 농도별로 첨가하여 나타난 반응을 Physiograph에 연속 기록하였다.

(3) Phenylephrine의 농도변화에 따른 祛風至寶丹의 이완효능 측정  
혈관 평활근의  $\alpha$ -adrenalin 수용체 차단제로서의 가능성을 조사하기 위하여

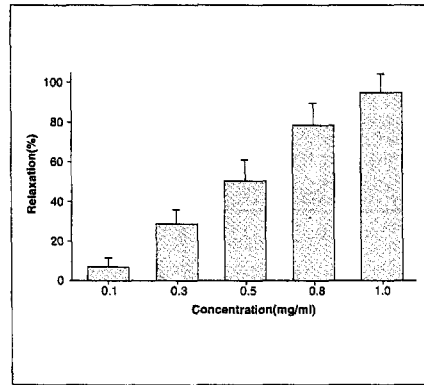


Fig. 1. Relaxation effect of *geupoongjibodan* on Phenylephrine(10<sup>-7</sup>M)-induced contraction in rat thoracic aorta. Results are expressed as percentages of relaxation to maximum contraction of Phenylephrine respectively. Each point represents the mean Values  $\pm$  SD(standard deviation) of five experiments.

Phenylephrine의 농도 변화에 따른 祛風至寶丹의 수축억제 효능을 관찰하였다. 즉 0.1 $\mu$ M Phenylephrine 대신 0.01 $\mu$ M부터 3 $\mu$ M까지 Phenylephrine의 농도를 증가시켰을 때 나타나는 수축반응에 대하여 祛風至寶丹 검액을 0.0mg/ml, 0.3mg/ml, 0.5mg/ml, 1.0mg/ml의 농도로 Phenylephrine 투여 10분전에 전처리한 후 祛風至寶丹 검액에 의한 이완효능을 관찰하여 나타난 반응을 Physiograph로 연속 기록하였다.

(4) 祛風至寶丹의 혈관이완 작용에 미치는 N $\omega$ -nitro-L-arginine, Methylene Blue의 영향 측정  
祛風至寶丹의 혈관 이완효능과 내피세포 의존성 이완인자인 Nitric Oxide와의 관련성을 조사하기 위하여, N $\omega$ -nitro-L-arginine, Methylene Blue로 전처리한 후 Phenylephrine에 의한 수축반응을 관찰하여 나타난 반응을 Physiograph에 연속 기록하였다.

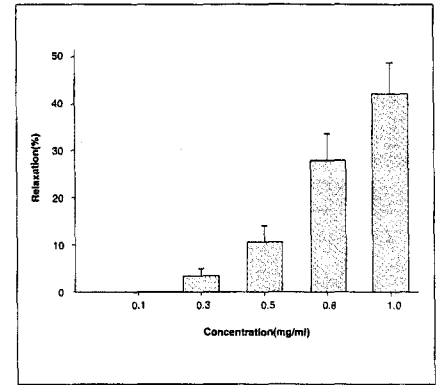


Fig. 2. Relaxation effects of *Geupoongjibodan* on KCl (65.4mM) - induced contractions in rat thoracic aorta. Results are expressed as percentages of relaxation to maximum contraction of KCl respectively. Each point represents the mean Values  $\pm$  SD(standard deviation) of six experiments.

5) 결과분석

본 실험에서 얻어진 결과의 통계처리와 유의성 검증은 Sigma Plot Program 4.0(Sigma. USA)에 의하여 처리하였다.

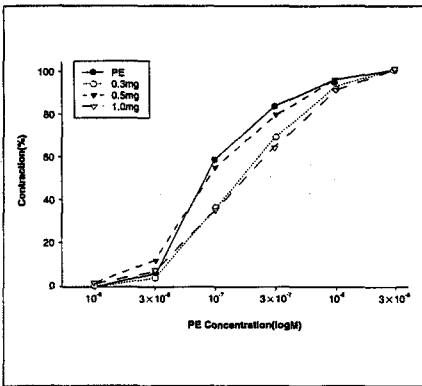
III. 結果

1. Phenylephrine 유도 수축혈관에 대한 祛風至寶丹의 이완효능

0.1 $\mu$ M의 Phenylephrine에 의한 수축혈관에 대하여 祛風至寶丹 검액을 0.1mg/ml, 0.3mg/ml, 0.5mg/ml, 0.8mg/ml, 1.0mg/ml로 투여한 결과, 각각 6.85  $\pm$  4.32%, 29.03  $\pm$  6.35%, 50.16  $\pm$  10.43%, 78.12  $\pm$  10.35%, 94.32  $\pm$  8.63%의 농도 의존적인 이완효능을 나타내었다 (Fig. 1).

2. KCl 유도 수축혈관에 대한 祛風至寶丹의 이완효능

65.4 mM의 KCl에 의한 최대 수축혈관에 대하여 祛風至寶丹 검액을 0.1mg/ml, 0.3mg/ml, 0.5mg/ml, 0.8mg/ml, 1.0



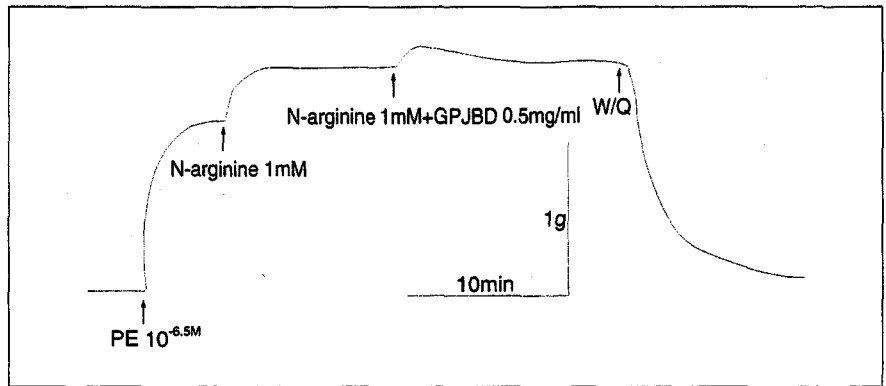
**Fig. 3.** Dose-response effect of Phenylephrine induced contractions in rat thoracic aorta

The arterial strips were exposed to each concentration of Phenylephrine in the presence (○, ▼, ▽) and absence (●) of *Geupooongjibo-dan* (0.0, 0.3, 0.5, 1.0mg) respectively. Maximum isometric tension at the highest concentration ( $3 \times 10^{-6}$ M) of Phenylephrine in the absence of GB was set as 100%, and the relative contractile tension was expressed as % contraction. Data are the mean Values  $\pm$  SD (standard deviation) of six experiments.

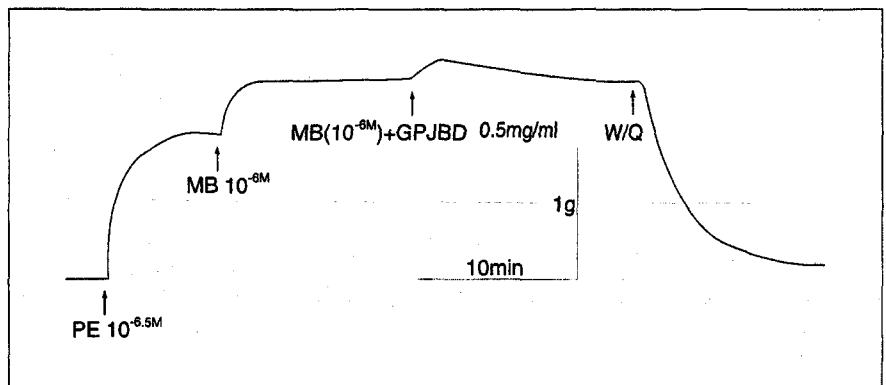
mg/ml로 투여한 결과, 각각  $0 \pm 0.00\%$ ,  $3.42 \pm 1.56\%$ ,  $10.73 \pm 3.37\%$ ,  $27.84 \pm 5.70\%$ ,  $41.78 \pm 6.58\%$ 으로 KCl이 일으키는 세포막 탈분극에 의한 수축을 농도 의존적으로 이완시켰다 (Fig. 2).

### 3. Phenylephrine의 농도변화에 따른 祛風至寶丹의 이완효능

Phenylephrine 농도를  $0.01 \mu\text{M}$ ,  $0.03 \mu\text{M}$ ,  $0.1 \mu\text{M}$ ,  $0.3 \mu\text{M}$ ,  $1 \mu\text{M}$ ,  $3 \mu\text{M}$ 로 증가시키고 이에 대하여  $0.0 \text{ mg/ml}$ ,  $0.3 \text{ mg/ml}$ ,  $0.5 \text{ mg/ml}$ ,  $1.0 \text{ mg/ml}$ 의 祛風至寶丹 검액을 Phenylephrine 투여 10분전에 전처리한 후, Phenylephrine의 농도에 따른 祛風至寶丹 검액의 이완효능을 관찰하였고  $0.5 \text{ mg/ml}$ 의 용량 및  $0.3 \text{ mg/ml}$ 의 용량에서 비례적이지 않은 길항작용을 하는 것으로 나타났다 (Fig. 3).



**Fig. 4.** Representative recordings of the effect of *Nω*-nitro-L-arginine ( $10^{-5}$ M) on relaxation effect of *Geupooongjibo-dan* in Phenylephrine( $10^{-6.5}$ M)-induced concentration. *Nω*-nitro-L-arginine ( $10^{-5}$ M) blocked on relaxation effect of *Geupooongjibo-dan* in Phenylephrine( $10^{-6.5}$ M)-induced concentration.



**Fig. 5.** Representative recordings of the effect of Methylene Blue( $10^{-6}$ M) on relaxation of *Geupooongjibo-dan* in Phenylephrine-induced rat thoracic aortic contraction. Methylene Blue( $10^{-6}$ M) blocked on relaxation effect of *Geupooongjibo-dan* in Phenylephrine( $10^{-6.5}$ M)-induced concentration.

### 4. 祛風至寶丹의 혈관이완 작용에 미치는 *Nω*-nitro-L-arginine, Methylene Blue의 영향

*Nω*-nitro-L-arginine( $10^{-5}$ M)과 Methylene Blue( $10^{-6}$ M)로 전처리한 후 Phenylephrine( $10^{-6.5}$ M)으로 유도한 수축혈관에 대한 祛風至寶丹 검액의 이완효능을 관찰한 결과, Nitric Oxide 저해제인 *Nω*-nitro-L-arginine과 cGMP 저해제인 Methylene Blue는 祛風至寶丹 검액의 이완효능을 차단하였다 (Fig. 4). (Fig. 5).

### IV. 考 察

고혈압은 만성 순환기계질환 중 발생 빈도가 가장 높은 질환으로서 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등 순환기의 여러 臟器에 미치는 부작용으로 치명적인 합병증을 유발할 수 있으므로 보다 적극적인 관리와 치료가 요구된다.<sup>9,19</sup> 예로부터 한의학에는 고혈압이란 용어는 없었으나, 고혈압으로 수반되는 증상들을 중풍의 전조증으로 인식하였다.<sup>20</sup> 혈액순환에 대한 생리는 五臟의 조화를 바탕으로 이루어지는 바, 대표적으로 心主血

脈의 기능에 의하여 혈액의 순환이 推動되고 肝藏血의 기능에 의하여 혈액을 저장하고 혈류량을 조절한다.<sup>15</sup> 따라서 혈액순환의 장애는 주로 肝氣의 極盛이나 陰血의 不足으로 발생하게 되는데, 이러한 병증은 서양의학의 고혈압에서 수반되는 증상과 많은 상관성을 가지고 있다.<sup>22</sup> 이러한 증상의 치료에는 淸熱, 涼肝, 息風, 滋陰의 처방과 이에 상응하는 藥材가 치료에 응용이 되고 있다.<sup>21</sup> 이에 관한 최근 연구로 李<sup>17</sup>는 防風通聖散의 혈압강하효능중 일부는 혈관 확장작용에 기인함을 입증하였으며, 張<sup>23</sup>은 羌活이 혈관평활근에 직접 작용하여 수축된 혈관을 이완시키는 효능이 있음을 입증하였다. 또한 李<sup>16</sup>는 黃連이  $\alpha$ -adrenalin 수용체와  $Ca^{2+}$  통로 차단을 통하여 혈관이완에 유의한 효능이 있음을 보고하였으며, 金<sup>24</sup>은 星香正氣散의 이완효능은  $Ca^{2+}$  통로를 통한  $Ca^{2+}$  유입을 억제함으로써 나타남을 증명하였다.

본 실험에 사용된 祛風至寶丹은 防風通聖散에 9가지 약물을 가미한 방제로서<sup>18</sup>, 防風通聖散은 六一散, 調胃承氣湯, 三黃瀉心湯, 黃連解毒湯, 四物湯, 涼膈散, 回春涼膈散 등이 合方된 의미를 포함하고 있으며<sup>18</sup>, 熱, 風, 燥의 3가지 원인을 치료하는 방제이다. 祛風至寶丹은 이러한 防風通聖散의 효능에 祛風, 淸熱解毒, 鎮靜, 鎮痙作用이 강화되어 諸風熱과 中風不語, 暴瘡, 語聲不出 및 舌強, 口噤, 筋惕, 肉瞤, 昏冒 등에 활용할 수 있는 방제이다.<sup>18</sup>

혈관의 긴장성 조절은 혈관내부의 평활근 구조에 의해 좌우되는데, 평활근은 자체에 분포하는 자율신경계의 작용<sup>24</sup>과 norepinephrine, serotonin, angiotensin II 를 비롯한 혈관활성물질에 대한 혈관 평활근의 반응성,<sup>25</sup> 혈관내피세포에서 유리되는 혈관수축인자와 혈관이

완인자에 의한 작용에 따라 조절이 되는데 이러한 생리적 작용이 혈압의 변화에 대응하지 못할 경우엔 병적인 고혈압을 유발하게 되는 중요한 요인이 된다.<sup>3</sup>

혈관을 포함한 평활근의 수축은 세포내  $Ca^{2+}$  농도의 증가와 밀접한 관련이 있다. 세포내  $Ca^{2+}$  농도의 증가는 세포내 저장고로부터의 遊離나 세포외액에서의  $Ca^{2+}$  유입에 의하여 매개되는데 세포내 가장 중요한  $Ca^{2+}$  저장고는 근장그물(sarcoplasmic reticulum)로서, 이곳에서 유리되는  $Ca^{2+}$ 은 여러 수축물질에 의한 수축의 초기 기전으로 중요한 역할을 한다. Phenylephrine을 포함한 대개의 수축물질의 작용에는 phospholipase C의 활성화가 중요하게 관계하는 것으로 알려져 있는데, 그 결과 생성되는 2차 전령물질의 하나인 inositol 1,4,5-triphosphate(IP<sub>3</sub>)가 근장그물로부터의  $Ca^{2+}$  유리를 촉진한다. 하지만 평활근에서의 수축은 골격근에서와 달리 상당 부분이 세포외액으로부터의  $Ca^{2+}$  유입에 의존하는데 이는 크게 두가지 형태의  $Ca^{2+}$  통로를 통해 이루어진다. 수용체에 직접 연결되어 開閉되는  $Ca^{2+}$  통로(receptor-operated  $Ca^{2+}$  channel, ROC)와 세포막전위의 변화에 의해 개폐되는  $Ca^{2+}$  통로(voltage-operated  $Ca^{2+}$  channel, VOC)가 그것이다.<sup>14</sup> Phenylephrine에 의한  $Ca^{2+}$  유입의 경우 두가지 형태의 통로가 모두 이용되며, K<sup>+</sup>에 의한 수축의 경우는 VOC에 의한 것으로 볼 수 있다. Phenylephrine과 KCl에 의한 수축은 모두 세포 내부에서의  $Ca^{2+}$  유리와 세포외액에서의  $Ca^{2+}$  유입의 두 가지 기전이 모두 수축에 관여하지만 K<sup>+</sup>에 의한 수축의 경우 세포외액에서의  $Ca^{2+}$  유입에 좀 더 의존적인 것으로 알려져 있다.<sup>14</sup>

또한 혈관내피세포는 여러가지 물질을 분비함으로써 혈관평활근의 수축성을 조절하는데 혈관평활근을 이완시키는 물질로는 nitric oxide로 밝혀진 내피세포성 이완인자(endothelium-derived relaxing factor, EDRF),<sup>27,28,29,30,31</sup> 내피세포성 과분극인자(endothelium-derived hyperpolarizing factor),<sup>32,33,34</sup> prostacyclin이 있으며, 수축시키는 물질로는 endothelin, 내피세포성 수축인자(endothelium-derived contracting factor, EDCF)가 있다. 이 중 혈관평활근을 이완시키는 물질 중 이완효능이 특히 뛰어나 혈류역학에 많은 영향을 주는 내피세포성 이완인자는 내피세포속의  $Ca^{2+}$  농도가 증가함에 따라 분비가 유발 혹은 촉진된다. 내피세포성 이완인자는 내피세포의 N $\omega$ -nitro-L-arginine으로부터 nitric oxide synthase에 의해 합성되는 nitric oxide가 내피세포에서 분비되어 혈관평활근으로 확산되어 들어가면서 평활근 세포내의 soluble guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 cyclic GMP 농도를 증가시킨다. 혈관평활근은 증가된 cyclic GMP에 의하여 평활근세포내  $Ca^{2+}$  농도를 증가시키는 여러 경로들이 억제되어 세포내  $Ca^{2+}$  농도가 저하되면 이완하게 된다.<sup>35</sup> 즉 내피세포성 이완인자는 혈관평활근내 cyclic GMP 농도를 증가시켜 그 효능을 나타내는 것이다.

이에 저자는 祛風至寶丹의 혈관이완효능과 기전을 연구하기 위하여 흰쥐를 마취한 후 실험시켜 희생시킨 다음, 흉부 대동맥을 적출하여 제작한 혈관절편을 이용 Phenylephrine과 KCl로 수축유도된 혈관에 대한 祛風至寶丹의 이완효능을 측정하였다. 그리고 혈관 평활근의  $\alpha$ -adrenalin 수용체 차단제로서의 가능성과 내피세포 의존성 이완인자인

Nitric Oxide의 관련성을 조사하기 위하여 *N $\omega$ -nitro-L-arginine*, Methylene Blue로 전처리한 후 혈관이완 작용에 미치는 영향을 측정하였다.

본 실험에서 祛風至寶丹은 0.1 $\mu$ M의 Phenylephrine에 의해 수축유도된 혈관에 대하여 농도의존적인 이완효능을 나타내었고, 65.4 mM의 KCl에 의해 최대 수축된 혈관에 대하여서도 농도에 비례하여 이완효능을 나타내었다. 이때 나타난 이완효능은 Phenylephrine에 의하여 수축유도된 경우가 KCl에 의한 경우보다 상대적으로 강하게 나타났는데 이것은 祛風至寶丹이 Ca<sup>2+</sup> 길항작용보다  $\alpha$ -adrenalin 수용체 차단제로서의 가능성을 시사하는 것이다. 이에 저자는 Phenylephrine 0.01 $\mu$ M부터 3 $\mu$ M까지 점차 증가시켰을 때 나타나는 수축반응에 대하여 祛風至寶丹 검액을 0.0mg/ml 부터 1.0mg/ml까지 농도를 증가시켜 각각 농도의 Phenylephrine 투여 10분전에 전처리하여 관찰하였다. 그 결과 Phenylephrine 용량-반응곡선이 우측상방으로 이동하였으나 0.3mg/ml과 0.5 mg/ml 농도의 祛風至寶丹 검액의 이완효능에서는 상호 비례적이지 않은 길항작용을 나타내었다. 이것은 祛風至寶丹의 이완효능이  $\alpha$ -adrenalin 수용체 차단에 의한 것이 아님을 입증하는 것이다.

이로써 祛風至寶丹의 혈관이완효능은  $\alpha$ -adrenalin 수용체, Ca<sup>2+</sup> 통로 차단제로서의 가능성은 없으므로 Nitric Oxide-pathway에 관여할 것으로 생각되어, Nitric Oxide-pathway 차단제인 *N $\omega$ -nitro-L-arginine*과 cGMP 저해제인 Methylene Blue를 전처리한 후 Phenylephrine에 의한 수축반응을 관찰하였다. 실험결과 *N $\omega$ -nitro-L-arginine*의 처리는 祛風至寶丹의 수축혈관의 이완효능을 차단하였고,

Methylene Blue의 처리에 의하여서도 이완효능이 차단되었다. 이로써 祛風至寶丹의 수축혈관에 대한 이완효능은 Nitric Oxide-pathway에 관여됨과 cyclic GMP를 증가시키는 기전에 의함이 입증되었다. 따라서, 본 실험은 결과적으로 祛風至寶丹은 Phenylephrine과 KCl로 수축유도된 혈관에 대하여 유의한 이완효능을 나타내었고, 그 기전은 Nitric Oxide-pathway를 통해 cGMP를 증가시켜 나타나는 것임을 알 수 있었다.

이상의 결과로부터 祛風至寶丹은 혈관이완작용이 있어 혈관수축과 관련 있는 혈류장애 및 뇌혈관계 질환에서 혈관의 저항을 개선할 목적으로 응용할 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 結 論

祛風至寶丹이 Phenylephrine 및 KCl의 수축혈관에 대한 이완효능을 관찰하고, 祛風至寶丹의 혈관이완 작용에 미치는 *N $\omega$ -nitro-L-arginine*, Methylene Blue의 영향을 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 祛風至寶丹은 Phenylephrine에 의한 수축혈관에 대하여 유의한 이완효능을 나타내었다.
2. 祛風至寶丹의 혈관이완효능은 고농도의 KCl에 의한 수축보다 Phenylephrine에 의한 수축에 대하여 상대적으로 강하게 나타났다.
3. 祛風至寶丹은 Phenylephrine의 농도별 수축에 의한 이완효능에서 상호 비례적이지 않은 길항작용을 나타내었다.
4. 祛風至寶丹의 혈관이완효능은 *N $\omega$ -nitro-L-arginine*와 Methylene Blue의 처리에 의하여 차단되었다.

5. 祛風至寶丹의 혈관이완효능은 Nitric Oxide-pathway를 통해 cGMP를 증가시켜 이완효능을 나타냄을 알 수 있었다.

이상의 결과로 보면 祛風至寶丹은 Nitric Oxide-pathway를 통해 cGMP를 증가시켜 이완효능을 나타냄을 알 수 있으므로 향후 혈관의 수축으로 인한 고혈압과 중풍 환자의 치료에 있어서 상기와 같은 처방을 잘 활용한다면 현저한 치료효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

## VI. 參考文獻

1. 姜俊權, 文祥官, 高昌男, 曹基湖, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮. 高血壓 및 高脂血症에 대한 天麻丸의 실험적 연구. 慶熙醫學 1997;13(2):202-213p
2. 민영일 편저. 내과학의 최신지견 I. 서울:한국의학;1997,85p
3. Gifford RW Jr. Management of hypertensive crises. JAMA;1991,829p
4. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 내과학의 최신지견 II. 서울:군자출판사;1998, 585p
5. 曹基湖, 高成奎, 文祥官, 高昌男, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮. 輕症 高血壓 治療에 對한 東西醫學의 接近試圖. 慶熙醫學 1997;13(1):79-91p
6. 蔡滄 主編. 實用中醫內科手冊. 上海:上海科技教育出版社;1993,195-199p
7. 張駿, 鄭福星 主編. 實用中西醫結合臨床指南. 天津:天津科學技術出版社;1992,228-232p
8. 白洪龍. 中西醫辨症診治. 서울:醫聖堂;1993,365-368p
9. 張俊龍, 肖飛. 高血壓病中醫獨特療法. 濟南:山西科學技術出版社;1996,1-39p
10. 朱震亨. 丹溪心法. 台北:五洲出版社;1981, 1-5p
11. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:大星出版社;1990, 364p
12. 汪詡庵. 醫方集解. 서울:成輔社;1983, 100p
13. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說. 서울:醫聖

- 堂;1998,628p
14. 孟仙淑, 申興默, 金吉萱. 龍膽瀉肝湯이 家兔 血管平滑筋의 緊張性 調節에 미치는 影響. 東醫生理學會誌 1996;11(2):45-54p
  15. 金昊顯, 申興默, 金吉萱. 稀筈이 家兔의 血管內皮細胞性 弛緩因子에 미치는 影響. 東醫生理學會誌 1995;10(1):25-36p
  16. 李敬愛. 三種 黃連類의 血管弛緩 作用에 關한 比較實驗 研究. 서울:東國大學校 大學院 韓醫學科. 1995
  17. 李南勳, 辛吉祚, 曹基湖, 金永錫, 裴亨燮, 李京燮. 防風通聖散이 高血壓, 高脂血에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌 1991;12(1):44-55p
  18. 鄭完祐. 祛風至寶丹이 Mongolian Gerbil의 가역성 전뇌허혈 모델에 미치는 影響. 東國大學校 大學院. 1999
  19. 陳貴延 主編. 實用中西醫結合診斷治療學. 北京:中國醫藥科技出版社;1991,336-371,689-697p
  20. 上海第一學院. 實用內科學. 香港:人民衛生出版公司;1979,768-769p
  21. 金完熙, 崔達永. 臟腑辨證論治. 서울:成輔社;1990:58-59,160-165p
  22. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 香港:商務印書館;1983,344p
  23. 張奎台. 羌活이 家兔 血管平滑筋의 緊張性 調節에 미치는 影響. 大韓韓方小兒科學會誌 1998;12(1):163-181p
  24. 方藥中, 鄭鐵濤, 李克光, 金壽山, 黃星垣, 董建華. 實用中醫內科學. 上海:上海科學技術出版社;1986:414-423p
  25. Guyton, A.C. Medical Physiology. W. B. Saunders Company. 1986(20);230-243p
  26. 金瑩均, 高祐新, 金鍾勳. 星香正氣散이 家兔의 頸動脈 平滑筋 緊張度 調節에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌 1998;19(2):228-243p
  27. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980a;288:373-376p
  28. Furchgott RF, Zawadzki JV. Acetylcholine relaxes arterial smooth muscle by releasing a relaxing substances from endothelial cells(abstr). Fed Proc. 1980b;39:581p
  29. Boulanger C, Hendrickson H, Lorenz RR. Release of different relaxing factors by cultured porcine endothelial cells. Circ Res. 1989;64:1070-1078p
  30. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987;323:524-526p
  31. Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF. A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. Br J Pharmacol. 1989;96:418-424p
  32. Chen G, Suzuki H. Some electrical properties of endothelium-derived hyperpolarization recorded from rat arterial smooth muscle cells. J Physiol. 1989;410:91-106p
  33. Chen G, Suzuki H, Weston AH. Acetylcholine release endothelium derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. Br J Pharmacol. 1988;95:1165-1174p
  34. Brayden JE. Membrane hyperpolarization is a mechanism of endothelium-dependent cerebral vasodilation. Am J Physiol. 1990;259:H668-H673p
  35. Griffith TM, Lewis MJ, Newby AC. Endothelium-derived relaxing factor. J Am Coll Cardiol. 1988;12:797-806p