

# 加味除濕順氣湯이 고혈압에 미치는 영향

문형권 · 조현경 · 유호룡 · 설인찬 · 김윤식\*

대전대학교 한의과대학 내과학교실

## Effect of KamiJeseupSungi-Tang(KJST) on Hypertension

Hyung Gwon Moon, Hyun Kyung Jo, Ho Ryong Yu, In Chan Seol, Yoon Sik Kim\*

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

This study was aimed to elucidate the effects of KamiJeseupSungi-Tang(KJST) on Hypertension by blood pressure, number of pulse, ALT, AST, BUN, creatinine, aldosterone, dopamine, epinephrine, norepinephrine, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 in Spantaneous Hypertensive Rat(SHR). The results are as follows. The blood pressure was significantly decreased. The value of ALT, AST, BUN, creatinine were significantly decreased. The value of aldosterone, dopamine, epinephrine were significantly decreased. The value of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> were significantly decreased. The value of TNF- $\alpha$  was significantly decreased. Whit the above result, it is thought that KamiJeseupSungi-Tang(KJST) can be applied effectively to the Hypertension.

Key words : KamiJeseupSungi-Tang(加味除濕順氣湯, KJST), Hypertension

### 서론

현대의학의 발전으로 외과적 수술이나 감염성 질환 예방 등에 성과가 있어 평균수명의 연장에 기여하였음에도 불구하고, 생활습관 변화, 지방섭취의 증가와 식습관의 변화로 인하여 고혈압은 유병률이 오히려 증가하는 실정이다.<sup>1,3)</sup>

고혈압은 만성 순환기질환 중 발생빈도가 가장 높은 것으로 협심증, 뇌경색 등을 유발시킨다<sup>3,6)</sup>. 한의학에서 고혈압이라는 병명은 없으므로 이에 해당되는 증후, 증상에 근거하여 변증적인 방법으로 본병의 원인을 분석하여 치료하여 왔는데<sup>6)</sup>, 한의학의 眩暈, 頭痛, 心悸, 失眠 등의 증상과 肝陽上亢, 肝風 등의 증후에<sup>7-11)</sup> 해당하여 현대의 中風과 유사하다. 최근 고혈압 및 뇌손상에 대한 실험적 연구로는 俞<sup>12)</sup>의 加味鷄血藤湯, 申<sup>13)</sup>의 加味導赤散, 韓<sup>14)</sup>의 肝陽上亢湯, 曹<sup>15)</sup>의 加味四物湯, 趙<sup>16)</sup>의 導痰湯, 金<sup>17)</sup>의 地黃飲子, 康<sup>18)</sup>의 導痰活血湯과 加味導痰活血湯, 裴<sup>19)</sup> 疎風補心湯에 대한 연구 등 다양한 처방에 대한 연구가 있었다.

烏藥順氣散에 대한 연구로는 李 등<sup>20-22)</sup>이 있는데, 李<sup>20)</sup>는 烏藥順氣散이 뇌손상 및 고혈압에 미치는 영향을 규명하였고, 申<sup>21)</sup>은 고혈압 및 동맥혈관에 미치는 영향을 보고하고 있다. 加味除

濕順氣湯은 烏藥順氣散의 변방인 除濕順氣湯에 石菖蒲<sup>23,24)</sup>, 竹茹, 牛膝, 稀莖<sup>25-27)</sup>, 鈞鈎藤<sup>28,29)</sup> 등 고혈압과 뇌손상에 효과가 있는 약물을 加味한 처방으로, 烏藥順氣散과 같이 혈압강하 및 혈관에 효과가 있을 것으로 기대된다.

이에 저자는 대전대학교부속한방병원에서 고혈압 및 증풍초기 환자 치료에 사용되어온 加味除濕順氣湯이 고혈압에 미치는 효과를 실험적으로 규명하고자 고콜레스테롤 식이를 한 자발성 고혈압백서에 加味除濕順氣湯을 경구투여하여 세포독성 및 간과 신장에 대한 독성 검사를 통한 안전성을 검증한 뒤 혈압 및 심박수의 변화, 혈중 aldosterone, catecholamine의 함량 및 전해질의 함량, 혈청내 cytokine의 농도 등을 측정하고, 고혈압의 표적장기에 해당하는 부신, 신장, 간, 신장 등의 조직학적 변화, 주사전자현미경 관찰을 하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

### 실 험

#### 1. 재료

##### 1) 동물 및 사육조건

체중 180~220g의 응성 Spontaneous Hypertensive Rat(이하 SHR로 지칭함, 자발성고혈압백서-중앙실험동물센터)과 SD(대한 동물센터)는 실험 당일까지 고형사료와 고콜레스테롤 식이사료를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2℃, 상대습

\* 교신저자 : 김윤식, 대전시 중구 대흥동 22-5 대전대학교 한의과대학

· E-mail : yoonsik@dju.ac.kr, · Tel : 042-229-6806

· 접수 : 2006/04/25 · 수정 : 2006/06/29 · 채택 : 2006/07/19

도 50±10%, 조명시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다.

2) 약재

본 실험에 사용한 加味除濕順氣湯(KamiJeseupSungi-Tang : 이하 KJST으로 지칭함)의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에서 구입하여 정선한 후 사용하였으며, 1첩의 용량과 구성은 다음과 같다.(Table 1)

Table 1. The Compositions of KJST

韓藥名	學名	用量(g)
蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	8.0
香附子	<i>Cyperis Rhizoma</i>	8.0
橘皮	<i>Citri Pericarpium</i>	6.0
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	6.0
赤茯苓	<i>Poria</i>	6.0
枳殼	<i>Aurantii Fructus</i>	4.0
烏藥	<i>Linderae Radix</i>	4.0
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	4.0
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	4.0
白芷	<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>	2.8
木香	<i>Aucklandiae Radix</i>	2.8
甘草	<i>Glycyphizae Radix</i>	2.0
石菖蒲	<i>Acori Gramineae Rhizoma</i>	4.0
竹茹	<i>Bambusae Caulis In Taenia</i>	4.0
牛膝	<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>	8.0
豨薟	<i>Siegesbeckiae Herb</i>	8.0
鈞鉤藤	<i>Uncariae Ramulus Et Uncu</i>	6.0

2. 방법

1) 시료 추출

시료 추출 방법은 KJST 2첩을 한약유출기에 넣고, 정제수 3,000ml와 같이 혼합하여 3시간 전탕하였다. 처음 30분간은 약 100℃에서 0.5kgf/cm<sup>2</sup> 압력으로 전탕하고, 2시간 30분간은 121℃에서 1.5kgf/cm<sup>2</sup> 압력으로 전탕한 후, KJST 추출액을 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 EX를 분리하였다. 이 EX를 다시 동결건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 11.4g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온냉동고(-75℃)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) 식이와 검액 투여

실험군은 SHR에 일반 고형 사료를 투여한 일반 대조군(C-SHR), SHR에 고콜레스테롤 사료를 투여한 실험 대조군(H-SHR)과 실험 대조군에 KJST를 투여한 실험군으로, 6주 동안 자유식이 하였다. KJST 투여군은 고콜레스테롤 자유 식이와 함께 152mg/2ml/day 농도의 KJST를 5주간 매일 1회씩 경구 투여하였다.

3) 안전성 평가

혈중 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), BUN 및 creatinine의 활성도를 생화학 자동분석기로 측정하였다.

4) 혈압 및 심박수 측정

혈압 강하 효과를 평가하기 위해 일반대조군과 실험대조군은 생리식염수를 매일 2ml/day, KJST 투여군에는 KJST 검액을

매일 152mg/2ml/day 농도로 물에 타서 각각 5주간 경구 투여하였다. 5주 동안 KJST를 투여한 후, 각 실험군의 혈압과 심박수를 측정하였다. 혈압 측정은 최종 약물 투여 후 SHR을 cage에서 2시간 동안 안정시킨 다음, 꼬리를 alcohol로 잘 닦고 37.5℃의 예비보온기에 10분 동안 넣어 두었다가 physiograph Model 7의 7P8 channel로 마취하지 않은 상태에서 각 군의 혈압을 측정하였다. chart paper 1cm에 혈압은 50mmHg(baseline:0)으로 보정하였다.

5) 채혈 및 혈장 분리

최종일까지 시료를 투여한 SHR을 ether로 마취시킨 후, 쇄골하정맥에서 혈장 1ml를 채혈하여 3mg/ml EDTA 용액을 0.5ml로 채운 용기에 가하여 4℃에서 3,000rpm으로 15분간 원심 분리시킨 다음, 혈장내 catecholamine과 aldosterone의 함량 측정을 위해 -80℃에서 보관하였다.

6) 혈장 성분 측정

(1) Aldosterone 정량

RIA법에 따라 동위원소 I-125 추적자를 이용한 시판용 aldosterone RIA diagnostic kit를 사용하였고, gamma counting은 gamma count Cobra II를 이용하여 정량하였다.

(2) Catecholamine 정량

Hjemdahl 변법에 따라 혈장내의 catecholamine을 4℃에서 추출하였다. 채혈한 혈장에 0.1M의 HClO<sub>4</sub>를 가하여 단백을 제거한 후, acid washed alumina에 흡착시킨 다음 증류기로 수세하고, 0.1M의 HClO<sub>4</sub>에 다시 용출시켜 용출액 20μl를 HPLC에 주입하여 norepinephrine, epinephrine, dopamine의 함량을 측정하였다. HPLC에서 분리된 물질들을 data module을 통해 정량하였으며, 이 때 C18 stainless steel column(5μ, 150mm×4.6mm; KCl reference electrode)에 가해진 전압은 +0.63V였다. 측정에 필요한 시약은 norepinephrine, epinephrine, dopamine 등으로 특급품을 사용하였으며, 증류수는 millipore를 통과시킨 초순수를 사용하였다.

(3) 전해질 검사

Indirect electrode법에 따라 생화학 자동분석기에 시판용 시약 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>를 사용하여 장착된 각각의 전극을 통하여 전해질의 양을 측정하였다.

7) Cytokine 측정

IL-10, IL-6, TNF-α 혈청내 농도 측정은 고혈압 실험 종료 후에 enzyme-linked immuno-sorbent assay(ELISA)로 생산량을 측정하였다. 각 well에 SHR의 혈청 100μl(1/100 dilution)씩 분주하고, 1시간 동안 실온에서 방치한 후 2회 washing 완충용액으로 세척한 다음 antibody Avidin- HRP conjugated 100μl를 처리하고 1시간 실온에서 방치한 후 다시 세척하였다. TMB 기질을 100μl씩 분주하고 암실에서 30분간 방치한 후 50μl의 stop 용액을 처리한 후 ELISA reader 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

8) 조직학적 검사

(1) Hematoxyline과 eosin 염색 관찰

각 실험군 별로 적출한 부신, 신장, 간, 심장을 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 농

도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블럭을 제작하였다. 제작된 블럭은 박절기(microtome)를 이용하여 3~4 $\mu$ m 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 염색과정을 거친 다음 hematoxyline 과 eosin(H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영 하였다.

(2) 주사 전자현미경 관찰

실험군별 적출한 대동맥을 2.5% glutaraldehyde에 약 30분간 고정 후 현관 주변에 있는 지방 조직을 제거한 다음 3mm 크기로 잘라 다시 2.5% glutaraldehyde(in 0.1M PBS, pH7.4)에 4 $^{\circ}$ C에서 24시간 고정하였다. 0.1M 인산완충용액(pH7.4)에 20분간 2회 수세를 한 다음 1% OsO<sub>4</sub>에서 2시간 동안 후고정하고 인산완충액에 세척 하였다. 안전성을 도모하기 위해 다시 2% 탄닌산에 침지하여 overnight 시키고 수세를 한 다음 다시 후, 고정 용액인 1% OsO<sub>4</sub>에서 2시간 고정하였다. 조직의 탈수를 위해 60% 알코올부터 100% 농도 상승 순으로 탈수하고 t-Butyl alcohol을 이용하여 37 $^{\circ}$ C에서 20분간 2회 반복 처리한 다음 동결건조기로 건조하였다. 건조된 조직을 접착제를 이용해 stub에 부착하여 이온 증착기로 약 20 Å 두께로 gold coating을 하여 주사전자현미경으로 관찰하였다.

9) 통계 처리

각 실험군 결과값은 unpaired student's T-test 통계프로그램을 사용하여 통계 처리하였으며, P<0.05 이하의 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

결 과

1. 혈중 AST, ALT 변화에 미치는 영향

실험군의 혈중 AST, ALT의 활성도를 측정 한 결과, AST는 일반대조군(C-SHR)이 151.0 $\pm$ 1.6(IU/L), 실험대조군(H-SHR)이 249.0 $\pm$  2.7(IU/L), KJST 투여군이 133.2 $\pm$ 2.04(IU/L)으로 나타났고, ALT는 일반대조군(C-SHR)이 63.4 $\pm$ 2.4 (IU/L), 실험대조군(H-SHR)이 95.0 $\pm$ 1.87 (IU/L), KJST 투여군이 79.1 $\pm$ 1.40 (IU/L)으로 나타났다. KJST 투여군이 실험대조군(H-SHR)에 비해 AST, ALT를 유의성 있게 감소시켰다(Table 2).

Table 2. Effect of KJST on the AST and ALT Level in SHR induced by Hyperlipidemic Diet

Group	AST(IU/L)	ALT(IU/L)
C-SHR	151.0 $\pm$ 1.6	63.4 $\pm$ 2.4
H-SHR	249.0 $\pm$ 2.7***	95.0 $\pm$ 1.87***
KJST	133.2 $\pm$ 2.04***	79.1 $\pm$ 1.40***

\*\*\* p<0.001 compared with control(H-SHR) data. ###: p<0.001 compared with control (C-SHR) data.

2. 혈중 BUN 및 creatinine 변화에 미치는 영향

실험군의 혈중 BUN 및 creatinine을 측정 한 결과, BUN은 일반대조군(C-SHR)이 21.40  $\pm$  3.14(mg/ml), 실험대조군(H-SHR)이 25.40  $\pm$  1.3(mg/ml), KJST 투여군이 20.4  $\pm$  1.5(mg/ml)으로 나타났으며, creatinine은 일반대조군(C-SHR)이 0.88  $\pm$  0.02(mg/ml), 실험대조군(H-SHR)이 0.85  $\pm$  0.04(mg/ml), KJST 투여군이 0.61  $\pm$  0.08(mg/ml)으로 나타났다. KJST 투여군이 실험대조군(H-SHR)에 비해 BUN, creatinine을 유의성 있게 감소시켰다(Table 3).

Table 3. Effect of KJST on the BUN and Creatinine Level in SHR induced by Hyperlipidemic Diet

Group	BUN(mg/ml)	Creatinine(mg/ml)
C-SHR	21.40 $\pm$ 3.14	0.88 $\pm$ 0.02
H-SHR	25.40 $\pm$ 1.3	0.85 $\pm$ 0.04
KJST	20.4 $\pm$ 1.5***	0.61 $\pm$ 0.08***

\*\*\* p<0.001 compared with control(H-SHR) data.

3. 혈압에 미치는 영향

혈압 측정 결과에서는, 일반대조군(C-SHR)이 185.4  $\pm$  5.2 mm Hg, 실험대조군(H-SHR)이 198.2  $\pm$  4.5 mmHg, KJST 투여군이 155.6  $\pm$  3.5 mmHg으로 나타나, 실험대조군(H-SHR) 및 일반대조군(C-SHR)에 비하여 유의성 있는(p<0.001) 강압 효과를 보였다(Table 4).

Table 4. The Effect of KJST on Blood Pressure induced by Hyperlipidemic Diet

Group	BP(mmHg)
C-SHR	185.4 $\pm$ 5.2
H-SHR	198.2 $\pm$ 4.5
KJST	155.6 $\pm$ 3.5***, ##

\*\*\* p<0.001 compared with control(H-SHR) data. ## p<0.01 compared with control (C-SHR) data.

4. 심박수에 미치는 영향

SHR의 심박수 측정 결과, 일반대조군(C-SHR)이 395.2  $\pm$  9.0 회/분, 실험대조군(H-SHR)이 393.4  $\pm$  4.4 회/분, KJST 투여군이 382.2  $\pm$  5.6 회/분으로 나타나, 실험대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Table 5).

Table 5. The Effect of KJST on Pulse Rate induced by Hyperlipidemic Diet

Group	Pulse Rate(Times/min)
C-SHR	395.2 $\pm$ 9.0
H-SHR	393.4 $\pm$ 4.4
KJST	382.2 $\pm$ 5.6

5. Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

Aldosterone 농도 측정에서는 일반대조군(C-SHR)에서는 31.2  $\pm$  2.5(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 56.4  $\pm$  3.7(pg/ml), KJST 투여군은 39.8  $\pm$  1.79(pg/ml)로, KJST 투여군은 실험대조군(H-SHR)에 비해 유의성 있는(p<0.001) 감소 효과를 나타내었다(Table 6).

Table 6. The Effect of KJST on the Plasma Levels of Aldosterone in SHR induced by Hyperlipidemic Diet

Group	Plasma Aldosterone Levels (pg/ml)
C-SHR	31.2 $\pm$ 2.5
H-SHR	56.4 $\pm$ 3.70***
KJST	39.8 $\pm$ 1.79***

\*\*\* p<0.001 compared with control(H-SHR) data. ### p<0.001 compared with control(C-SHR) data.

6. Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

1) Dopamine의 농도 변화

Dopamine 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 118.9  $\pm$  5.1(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 202.5  $\pm$  3.14(pg/ml), KJST 투여군은 165.7  $\pm$  1.40(pg/ml)으로 나타나 실험대조군(H-SHR) 및 일반대

조군(C-SHR)에 비해 유의성(p<0.001) 있는 감소 효과를 나타내었다(Table 7).

2) Norepinephrine의 농도 변화

Norepinephrine 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 572.7 ± 14.38(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 642.1 ± 41.0(pg/ml), KJST 투여군은 638.0 ± 15.8(pg/ml)으로 나타나 실험대조군(H-SHR)에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Table 7).

3) Epinephrine의 농도 변화

Epinephrine의 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 5060.4 ± 67.2(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 6790.5 ± 58.1(pg/ml), KJST 투여군은 4021.8 ± 24.1(pg/ml)으로 나타나 실험대조군(H-SHR)에 비해 유의성 있는(p<0.001) 감소 효과를 나타내었다(Table 7).

Table 7. The Effect of KJST on the Plasma Dopamine, Norepinephrine and Epinephrine Concentration in SHR induced by Hyperlipidemic Diet

Group	Plasma Dopamine Levels (pg/ml)	Plasma Norepinephrine Levels (pg/ml)	Plasma Epinephrine Levels (pg/ml)
C-SHR	118.9 ± 5.1	572.7 ± 14.38	5060.4±67.2
H-SHR	202.5 ± 3.14 <sup>***</sup>	642.1 ± 41.0	6790.5±58.1 <sup>***</sup>
KJST	165.7 ± 1.40 <sup>***</sup>	638.0 ± 15.8	4021.8 ±24.1 <sup>***</sup>

\*\*\* p<0.001 compared with control(H-SHR) data. ### p<0.001 compared with control (C-SHR) data.

7. 전해질 변화에 미치는 영향

1) Sodium(Na) 변화에 미치는 영향

Sodium(Na) 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 174.3 ± 0.98 (pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 189.9 ± 6.60(pg/ml), KJST 투여군은 141.0 ± 2.57(pg/ml)으로 나타나 실험대조군(H-SHR) 및 일반대조군(C-SHR)에 비해 유의성 있는(p<0.001) 감소 효과를 나타내었다(Table 8).

Table 8. The Effect of KJST on the Sodium(Na), Potassium(K), Chloride(Cl) and Calcium level of serum in SHR induced by Hyperlipidemic Diet

Group	Sodium (Na)	Potassium (K)	Chloride (Cl)	Calcium (mg/dl)
C-SHR	174.3 ± 0.98	8.4 ± 0.4	97.4 ± 3.5	9.8 ± 0.19
H-SHR	189.9 ± 6.60	9.60 ± 0.6	102.0 ± 3.5	10.0 ± 0.10
KJST	141.0 ± 2.57 <sup>***,###</sup>	7.2 ± 0.3 <sup>***</sup>	99.5 ± 1.8	9.15 ± 0.24 <sup>***</sup>

\*\*\* p<0.001 compared with control(H-SHR) data. ### p<0.001 compared with control (C-SHR) data.

2) Potassium(K) 변화에 미치는 영향

혈중 Potassium(K)의 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 8.4 ± 0.4(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 9.60 ± 0.6(pg/ml), KJST 투여군은 7.2 ± 0.3(pg/ml)로 나타나 실험대조군(H-SHR)에 비해 유의성 있는 (p<0.001) 감소 효과를 나타내었다(Table 8).

3) Chloride(Cl) 변화에 미치는 영향

혈중 Chloride (Cl) 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 97.4 ± 3.5(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 102.0 ± 3.5(pg/ml), KJST 투여군은 99.5 ± 1.8 (pg/ml)로 나타나 실험대조군에 비하여 감소 효과를 나타냈으나 유의성은 없었다(Table 8).

4) Calcium 변화에 미치는 영향

혈중 Calcium 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는 9.8 ± 0.19(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 10.0 ± 0.10(pg/ml), KJST 투

여군은 9.15 ± 0.24(pg/ml)로 실험대조군(H-SHR)에 비해 유의성 있는(p<0.001) 감소효과를 나타내었다(Table 8).

8. Cytokine 발현에 미치는 효과

1) TNF-α 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액내의 TNF-α 발현을 분석한 결과, 일반대조군 (C-SHR)에서는 26.5 ± 1.5(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 91.7 ± 3.5(pg/ml), KJST 투여군은 63.9 ± 1.8 (pg/ml)으로 나타나 실험대조군(H-SHR)에 비해 유의성 있는(P<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Table 9).

2) IL-6 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액내의 IL-6 발현을 분석한 결과, 일반대조군 (C-SHR)에서는 89.7 ± 2.8(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 303.1 ± 27.0(pg/ml), KJST 투여군은 233.8 ± 31.7 (pg/ml)로 나타나 감소 효과를 나타냈으나 유의성은 없었다(Table 9).

3) IL-10 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액 및 혈청내의 IL-10 발현을 분석한 결과, 일반대조군(C-SHR)에서는 34.0 ± 2.9(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 35.4 ± 2.9(pg/ml), KJST 투여군은 45.6 ± 2.0(pg/ml)로 일반대조군(C-SHR)에 비하여 유의성 있는(p<0.05) 증가효과를 나타내었다(Table 9).

Table 9. Effect of KJST on the TNF-α, IL-6 and IL-10 Level in SHR induced by Hyperlipidemic Diet

Group	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
C-SHR	26.5 ± 1.5	89.7 ± 2.8	34.0 ± 2.9
H-SHR	91.7 ± 3.5 <sup>***</sup>	303.1 ± 27.0 <sup>***</sup>	35.4 ± 2.9
KJST	63.9 ± 1.8 <sup>*</sup>	233.8 ± 31.7	45.6 ± 2.0 <sup>†</sup>

\* p<0.05 compared with control(H-SHR) data. ### p<0.001 compared with control (H-SHR) data.

9. 조직학적 변화

1) 부신

일반 대조군(C-SHR)에서 관찰되는 부신의 조직학적 소견으로 토리층 세포들은 피막 바로 아래쪽에 위치하며, 작은 원주형 세포들이 다발을 형성하고 있고, 세포의 핵은 진하고 둥글며, 세포질은 호산성으로 진하게 염색되어 있어 토리층과 다발층의 경계를 분명히 하고 있고, 다발층과 그물층에서 약간의 지방과립들이 관찰되었다. 실험대조군(H-SHR)에서는 토리층을 이루는 세포들의 배열 형태는 일반 대조군(C-SHR)과 유사하였고, 세포들에서 뚜렷한 이상 소견은 볼 수 없었으나 피질의 다발층과 그물층에서 약간의 지방과립들이 관찰되었고, 수질과의 경계부에서 모세혈관의 확장이 보였다. 또한 수질 영역에서는 모세혈관의 확장이 뚜렷하게 관찰되었다. KJST 투여군에서는 일반 대조군(C-SHR)과 비교하여 부신피질의 토리층, 다발층 및 그물층의 조직학적 구조와 수질 영역 모두에서 유사한 조직학적 소견을 보였고, 실험대조군(H-SHR)과 비교해서는 수질과 그 경계부에서 관찰되는 모세혈관의 확장 소견은 관찰되지 않았다.(Fig. 1)

2) 신장

일반 대조군(C-SHR)의 사구체의 배열, 주변 근위세뇨관 및 원위세뇨관의 배열 정도는 정상적인 구조를 하고 있으며, 주변에

위치하는 신세동맥의 경우 동맥벽은 비후로 내강이 협소한 상태를 보였다. 실험 대조군 (H-SHR)에서는 사구체는 정상 구조를 하고 있었지만 세뇨관은 내강이 다소 확장되어 관찰되었다. 특히, 신세동맥의 경우 혈관벽의 비후와 혈관벽 내 지방질의 축적으로 내강이 많이 협소한 소견을 보였다. KJST 투여군에서는 실험 대조군 (H-SHR) 유발 실험군과 비슷한 소견으로 내강이 다소 좁아져 있으나 내강의 비후정도는 심하지 않게 관찰되었다.(Fig. 2)

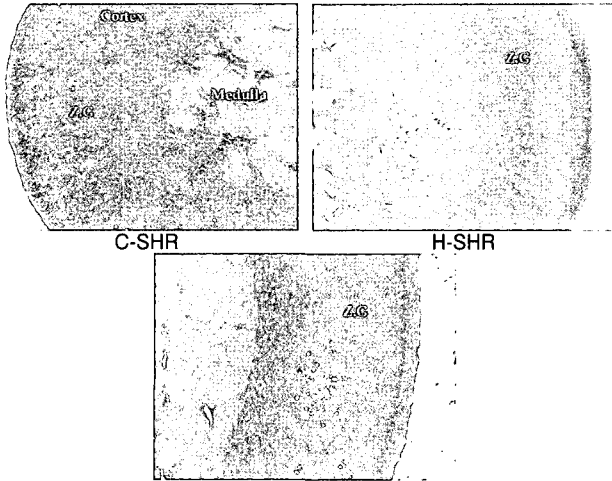


Fig. 1. Light-micrographic appearance of the Adrenal gland x100. (Z.G : zona glomerulosa ).

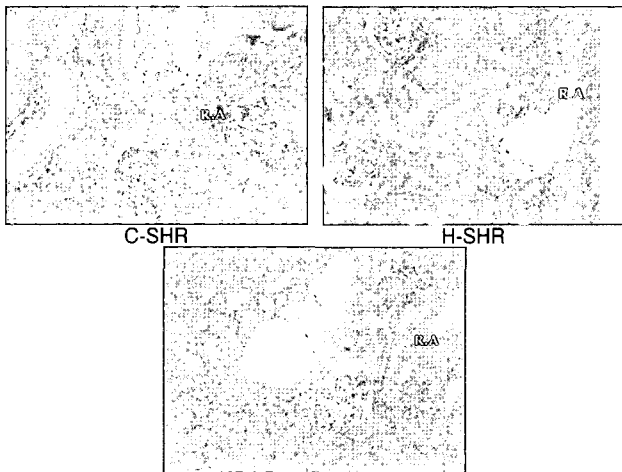


Fig. 2. Light micrographic appearance of the Cortex of Kidney x200. RA : Renal arteriole.

### 3) 간

일반 대조군(C-SHR)에서 관찰된 간의 조직학적 소견으로는 간세포의 핵은 대체로 둥글고 세포의 중앙에 위치하고, 중심 정맥을 중심으로 방사상으로 배열하고 있다. 소엽구조는 중심정맥 및 문맥역을 중심으로 한 전형적인 간소엽 구조가 잘 관찰되었다. 실험 대조군(H-SHR)에서는 중심정맥 및 문맥역을 포함한 광범위한 소엽구조를 형성하는 간세포에서 지방질 축적에 의한 공포성 병변소견이 관찰되었다. KJST 투여군에서는 간세포내 지방질 축적에 의한 공포성 병변소견이 일부 Zone 2 지역을 중심으로 관찰되고 중심정맥 주변과 문맥역 주변 간세포들에서는 지방질 변성 소견이 상대적으로 드물게 관찰되었다.(Fig. 3)

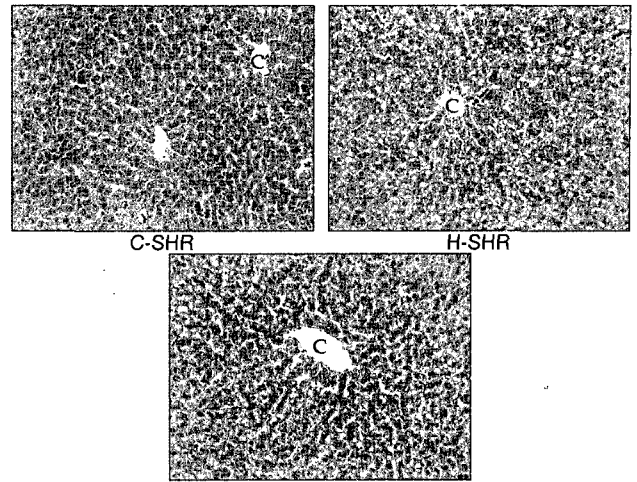


Fig. 3. Light micrographic observation. Liver, H&E, x200. (C : central vein).

### 4) 심장

심장의 좌심실을 중심으로 가로로 배열된 심근세포들을 중심으로 조직학적 관찰을 실시한 결과, 일반 대조군(C-SHR)에서 관찰되는 심근세포의 핵은 긴 타원형으로 세포의 주변에 위치하고 있고, 심근 세포들 사이에 작은 모세혈관들이 위치하고 있다. 일부 심근세포들에서는 윤반을 단위로 세포질에 강한 호산성 염색 소견이 특징적으로 다수 관찰되었다. 실험 대조군(H-SHR)에서는 호산성의 강한 염색 소견을 보이는 심근세포의 관찰 빈도 수가 대조군에 비해 상대적으로 많았고, 심근 세포들 사이에서 소수의 지방질 침윤도 함께 관찰되었다. KJST 군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포와 심근세포들 사이에서 관찰되는 지방질 침윤 정도가 실험 대조군(H-SHR)에 비해 상대적으로 적게 관찰되었다.(Fig. 4)

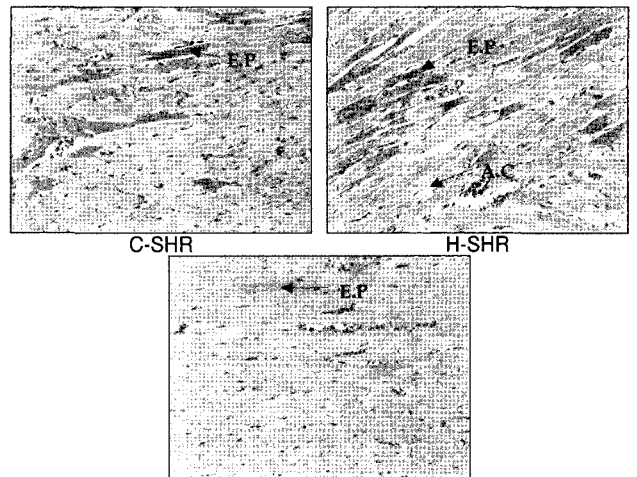


Fig. 4. Light micrographic appearance of the Cardiac muscle x200. Eosinophilic band were observed in Cardiac muscle fiber. (E.P : Eosinophilic band, A.C : adipocyte).

### 5) 주사전자현미경적 관찰

일반 대조군(C-SHR)의 대동맥 내표면은 상피세포들이 국소적으로 손상된 부위와 함께 일부 손상부위는 탈락되어있다. 손상된 부위를 중심으로 백혈구 침윤이 다수 관찰되었다. 실험 대조

군(H-SHR)에서는 혈관내피세포의 손상 정도가 더욱 심하여, 상피세포의 탈락정도와 백혈구 침윤 및 혈소판 응집이 일반 대조군(C-SHR)과 비교하여 변화의 정도는 심하였다. KJST 투여군에서는 혈관 내피세포의 손상, 혈관내피세포의 탈락, 백혈구 침윤 및 혈소판 응집이 일부 관찰되었으나, 실험 대조군(H-SHR)과 비교해서는 손상의 정도는 경미하였다.(Fig. 5)

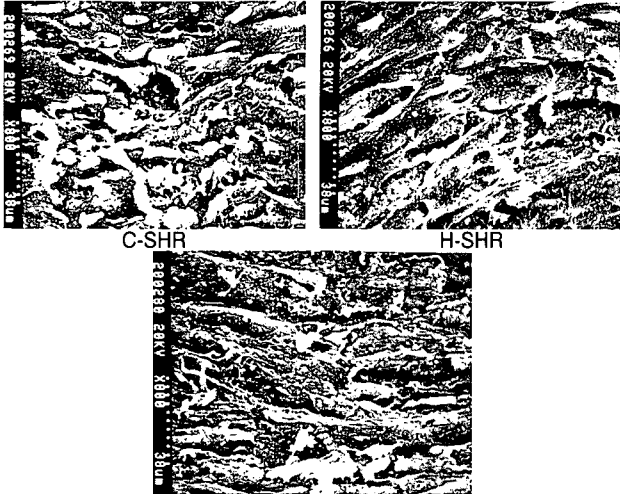


Fig. 5. Scanning electron micrograph of the lumen of artery. The endothelial surface reveals irregular swelling of the endothelial cells with occasional denudation. Marked aggregation of monocytes and platelet clumps on the intima(C-SHR, H-SHR). The endothelial surface reveals irregular swelling, and there are scattered monocytes that attached on the endothelial cells (KJST) treated group.

## 고찰

현대에 이르러 의학이 발전되어 평균수명연장과 생활수준 향상에도 불구하고 생활패턴의 변화, 식습관의 변화 및 운동부족, 고령자 증가로 인하여 심근경색, 협심증, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작 등을 포함하는 심혈관계 질환이 증가하였다.<sup>1-3,30</sup> 심혈관질환의 발생에 중요한 위험인자는 성별, 연령과 같은 교정이 불가능한 요인 외에 고혈압, 고지혈증, 당뇨와 같이 교정이 어느 정도 가능한 요인이 있고<sup>31</sup>, 이러한 위험인자들은 그 수가 증가할수록 심혈관 질환의 발생이 단순한 산술 합 이상으로 증가함이 알려졌다<sup>31,32</sup>. 고혈압은 뇌출혈, 고혈압성뇌증 등을 일으키거나 동맥경화를 촉진시켜 협심증, 심근경색, 급사, 뇌경색, 말초혈관질환 등을 유발시키는데<sup>3-6</sup> 고혈압과 고지혈증, 당뇨의 유병률이 높아져<sup>1-3</sup> 심혈관질환의 발생률은 더욱 높아지는 실정이다<sup>3-5</sup>.

한의학에서 고혈압이라는 병명은 없으므로 이에 해당되는 증후, 증상에 근거하여 변증적인 방법으로 본병의 원인을 분석하여 치료하여 왔다.<sup>6,33-34</sup> 한의학에서 고혈압에 해당되는 자각증상으로 頭痛, 眩暈, 疲勞感, 心悸亢進, 胸部苦滿, 耳鳴, 鼻出血, 視力混濁, 全身衰弱, 四肢麻痺, 意識消失, 呼吸困難, 下肢浮腫 등이 있고<sup>6-9</sup>, 고혈압의 원인은 다양하나 風, 濕痰, 氣虛, 肝陽上亢, 肝腎不足, 脾胃虧虛, 脾胃濕熱 등으로 요약할 수 있으며 中風의 원인과 동일하여<sup>36</sup>, 中風의 前兆症에 속한 것으로 보았다<sup>36</sup>.

除濕順氣湯은 蒼朮, 香附子, 陳皮, 半夏, 赤茯苓, 枳殼, 烏藥, 桔梗, 防風, 白芷, 木香, 甘草로 구성된 처방으로 晴崗醫鑑에 나

오는 烏藥順氣散의 變方이다. 肥胖多濕之人的 手指鈍麻, 精神昏昏, 言語難辨, 頭痛, 眩暈 等 證에 順氣劑로서 쓰인다. 肥胖人의 高血壓, 低血壓를 막론하고 쓸 수 있다<sup>37</sup>. 石菖蒲는 辛苦溫하며 心, 胃에 들어가 和濕開胃, 開竅豁痰, 醒神益智하여 뇌허혈의 신경세포 손상에 대한 방어와 혈압 및 국소뇌혈류량에 효과가 있고<sup>23-24</sup>, 竹茹는 甘微寒하며 肺, 胃, 膽에 들어가 清熱化痰, 除煩止嘔하고, 牛膝는 苦酸平하며 肝, 腎에 들어가 散瘀血, 消癰腫하고, 稀莖는 苦寒하며 肝, 腎에 들어가 祛風濕 通經絡清熱解毒하여 혈압강화에 효과가 있고<sup>25-27</sup>, 鈞鉤藤은 甘涼하며 肝, 心包에 들어가 清熱平肝, 息風止癎하여 대뇌신경세포 손상과 뇌허혈 손상에 효과가 있다<sup>38-40</sup>. 加味除濕順氣湯은 烏藥順氣散의 변방인 除濕順氣湯에 石菖蒲<sup>23,24</sup>, 竹茹, 牛膝, 稀莖<sup>25-27</sup>, 鈞鉤藤<sup>28,29</sup> 등을 加味한 처방으로, 烏藥順氣散과 같이 혈압강화 및 혈관에 효과가 있을 것으로 기대된다. 이에 저자는 加味除濕順氣湯의 고혈압에 미치는 효과를 밝히고자 SHR에 일반 고형 사료를 투여한 일반 대조군(C-SHR), SHR에 고콜레스테롤 사료를 투여한 실험 대조군(H-SHR)과 실험 대조군에 KJST를 투여한 실험군으로 나누어 6주 동안 자유식이한 후 KJST를 5주간 매일 1회씩 경구 투여하여 혈압, 심박수의 변화, 혈중 AST, ALT, BUN 및 creatinine, aldosterone의 함량, catecholamine 중 dopamine, epinephrine, norepinephrine의 농도, 전해질 중 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>의 농도, cytokine 중 TNF-α, IL-6, IL-10 발현변화를 측정하고 고혈압의 표적장기에 해당하는 부신, 신장, 간, 신장 등의 조직학적 변화, 주사전자현미경 관찰을 하였다.

한약재의 안전성에 대한 검증에 있어서 간과 신장에 미치는 영향에 대하여 알아보기 위하여 AST, ALT, BUN, creatinine의 변화율을 검사하였다.

간질환을 인지하는데 있어 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)는 간조직의 손상을 예측하는 좋은 지표가 된다. Aminotransferase는 어떤 조직에도 공존하는 효소로 조직에 장애가 생기면 혈중으로 효소가 유출하여 혈청효소 활성은 증가하는데, 간, 심장, 혈구를 제외한 조직에서는 통상 장해세포에서 조직간액 중으로 일탈한 효소가 혈청에는 나타나기 어렵다. 즉 혈구, 간, 심방세포내의 성분은 장해시에 혈중으로 유출되기 쉬워 ASL, ALT수치가 현저히 상승하여 주로 간장애와 심근경색과 근육질환의 임상진단에 이용된다. 또 간은 다른 장기에 비해 ALT함량과 ALT/AST비가 모두 크므로 혈청 ALT는 간장애에 관하여 특이성이 높은 예민한 검사로 알려져 있다<sup>41-43</sup>.

ALT의 활성도를 측정된 결과, AST는 일반대조군(C-SHR)이 151.0±1.6 (IU/L), 실험대조군(H-SHR)이 249.0± 2.7(IU/L), KJST 투여군이 133.2±2.04 (IU/L)으로 나타났고, ALT는 일반대조군(C-SHR)이 63.4±2.4 (IU/L), 실험대조군(H-SHR)이 95.0±1.87 (IU/L), KJST 투여군이 79.1±1.40 (IU/L)으로 나타났다(Table 2). 이처럼 KJST를 투여하였을 때 ALT와 AST가 감소되어 간장애와 간독성이 없는 것으로 판단된다.

혈청 Blood Urea Nitrogen(BUN)은 신장의 사구체로 여과되어 요중으로 배설되는데 신장의 배설기능이 나쁘면, 혈중 뇨소질소의 농도가 높아진다. 고단백식이나 단백대사증가, 방광기능장

에 등으로도 증가하기도 하나, 급성신부전, 급·만성신장염, 요독증, 신증후군, 신우신염, 신장결석, 신경색, 신종양, 탈수증, 울혈성심부전, 쇼크 등에서 이상치를 보인다<sup>41-45</sup>. 혈중 creatinine 농도는 신장의 배설기능에 관련이 있기 때문에 신혈류량 감소, 신사구체 여과치(GFR)가 감소할 경우에 증가된다. 또한 BUN과는 달리 식이성 단백질 과잉섭취, 위장관내의 출혈증, 신외성 인자의 영향도 작기 때문에 신장기능 장애의 지표로는 BUN보다 특이성이 크다. 혈중 creatinine은 울혈성 심부전, 급·만성신장염, 전립선 비대증, 신장결석, 신우신염에서는 증가를 보이고, 기타 간장애, 근 dystrophy, 뇨붕증에서는 감소한다. 신장기능 장애의 경증이나 조기 진단보다는 중등도 및 중증의 병력이 있는 병태 파악에 유용하다<sup>42</sup>.

실험군의 혈중 BUN 및 creatinine의 활성도를 측정할 결과, BUN은 일반대조군(C-SHR)이  $21.40 \pm 3.14(\text{mg/ml})$ , 실험대조군(H-SHR)이  $25.40 \pm 1.3(\text{mg/ml})$ , KJST 투여군이  $20.4 \pm 1.5(\text{mg/ml})$ 으로 나타났으며, creatinine은 일반대조군(C-SHR)이  $0.88 \pm 0.02(\text{mg/ml})$ , 실험대조군(H-SHR)이  $0.85 \pm 0.04(\text{mg/ml})$ , KJST 투여군이  $0.61 \pm 0.08(\text{mg/ml})$ 으로 나타났다(Table 3). 이처럼 KJST를 투여하여 혈중 BUN 및 creatinine의 활성도가 감소되어 신장해와 신독성이 없는 것으로 판단된다.

먼저 대조군과 KJST 투여군의 혈압 및 심박수를 측정하여본 결과, 혈압은 일반대조군(C-SHR)이  $185.4 \pm 5.2 \text{ mmHg}$ , 실험대조군(H-SHR)이  $198.2 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ 인데 비하여, KJST 투여군은  $155.6 \pm 3.5 \text{ mmHg}$ 으로 나타나 실험대조군에 비하여 유의성 있는( $p < 0.001$ ) 강압 효과를 보였다(Table 4). 하지만 심박수 측정 결과, 일반대조군(C-SHR)이  $395.2 \pm 9.0$  회/분, 실험대조군(H-SHR)이  $393.4 \pm 4.4$  회/분, KJST 투여군이  $382.2 \pm 5.6$  회/분으로 나타나, 실험대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 나타나지 않았다(Table 5). KJST 투여군의 심박수는 감소하였으나 유의성은 나타나지 않았고, 혈압의 하강에는 유의성있게 감소를 나타내는 것으로 보아 KJST가 부분적으로 혈압조절기전에 영향을 미칠 것으로 기대한다.

Aldosterone은 부신피질에서 분비되며, 주요작용은 원위세뇨관의 이온 교환 부위에 작용하여  $\text{Na}^+$ ,  $\text{OH}^-$ 를 재흡수 하고,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ 를 분비촉진하여 세포외액량이나 전해질 농도를 정상으로 유지하는 역할을 한다. 그러므로 aldosterone의 혈중 농도 또는 요중 배설량을 측정하면 각종 고혈압 질환이나 체액, 전해질 이상을 수반하는 여러 가지 질환을 진단하고 감별할 수 있으며, 진단적 의의를 높이기 위해서는 혈장 renin 활성을 동시에 측정하는 것이 바람직하다<sup>42,44</sup>. Aldosterone 농도 측정에서는 일반대조군(C-SHR)에서는  $31.2 \pm 2.5(\text{pg/ml})$ , 실험대조군(H-SHR)은  $56.4 \pm 3.7(\text{pg/ml})$ , KJST 투여군은  $39.8 \pm 1.79(\text{pg/ml})$ 로 유의성 있는( $p < 0.001$ ) 감소 효과를 나타내었다(Table 6). 결과적으로 KJST는 aldosterone의 농도를 감소시켜 renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압상승의 경우 억제 효과가 있다. 또한 이온 교환 부위에 작용하여 세포외액량과 Na, K 등의 전해질 농도 유지에 도움이 될 것이다.

Catecholamine은 주로 심맥관계에 작용하여 혈관수축 촉진,

대사속도 증진, 체액량과 전해질 조절, 내장기에 대하여 직접적인 영향을 미친다<sup>45</sup>. 생체에서 catecholamine은 epinephrine, norepinephrine, dopamine 등이 있다. Epinephrine은 부신피질에서 혈중으로 분비되어 순환하면서 여러 표적장기에 작용하는 호르몬으로, 주작용은 분해를 촉진하여 혈당을 증가시키는 작용과 심장에 대한 심박동수를 증가시키고 혈관수축작용을 하며, norepinephrine은 교감신경을 자극하는 전달물질로 혈관계 및 소화관 수축과 이완을 일으키며, 대부분이 교감신경에서 유래된 것이고, 부신에서는 2-3%정도 분비되어 말초혈관을 수축시켜 혈압상승 작용이 뚜렷하고 혈관수축, 동공신대, 심박동수 증가, 심박출량 증가, 소화관의 운동억제, 소화액의 분비억제 등이 있다. 뇌 속의 catecholamine인 dopamine은 추체외로계에서 억제 전달물질로서 뇌 속에서 각성이나 쾌감, 나아가서 운동기능에 작용하는 신경전달물질이고, norepinephrine과 epinephrine의 작용이 매우 비슷하다<sup>42,44,46-47</sup>.

Dopamine 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는  $118.9 \pm 5.1(\text{pg/ml})$ , 실험대조군(H-SHR)은  $202.5 \pm 3.14(\text{pg/ml})$ , KJST 투여군은  $165.7 \pm 1.40(\text{pg/ml})$ 으로 나타나 유의성( $p < 0.001$ ) 있는 감소 효과를 나타내었고(Table 7), norepinephrine 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는  $572.7 \pm 14.38(\text{pg/ml})$ , 실험대조군(H-SHR)은  $642.1 \pm 41.0(\text{pg/ml})$ , KJST 투여군은  $638.0 \pm 15.8(\text{pg/ml})$ 으로 나타나 실험대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 나타나지 않았고(Table 7), epinephrine의 농도는 일반대조군(C-SHR)에서는  $5060.4 \pm 67.2(\text{pg/ml})$ , 실험대조군(H-SHR)은  $6790.5 \pm 58.1(\text{pg/ml})$ , KJST 투여군은  $4021.8 \pm 24.1(\text{pg/ml})$ 으로 나타나 유의성 있는( $p < 0.001$ ) 감소 효과를 나타내었다(Table 7).

Aldosterone, dopamine, epinephrine의 함량이 대조군에 비해 유의성 있게 감소되어, aldosterone의 수치감소에 의한 renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압 상승에 대한 억제력에 효과가 있음을 알 수 있고, catecholamine 중 dopamine, epinephrine의 수치감소에 의한 심맥관계에 작용하는 부신피질 hormone의 분비 및 혈압상승에 대한 억제력에 효과가 있음을 알 수 있다<sup>42,44,46-47</sup>.

$\text{Na}^+$ 는 전체 삼투질 농도의 90%이상을 차지하고 있으므로  $\text{Na}^+$ 의 양은 세포외액 양을 결정하는 중요한 인자이다.  $\text{Na}^+$ 의 배설량은 섭취량과 세포외액량, 사구체 여과량과 신세뇨관 재흡수량에 의해 결정는데, 재흡수에 영향을 미치는 인자는 aldosterone을 포함한 부신피질호르몬, angiotensin II 등과 신세뇨관에서의 H<sup>+</sup>와 K<sup>+</sup>분비량 등이 있다.  $\text{Na}^+$ 은 산성음이온( $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ )과 함께 사구체에서 여과되고, H<sup>+</sup>를 매개로 하여  $\text{Na}^+$ 을 재흡수 한다. 세뇨관에서 Cl<sup>-</sup>와  $\text{HCO}_3^-$  재흡수는 일반적으로 길항관계에 있다. K<sup>+</sup> 섭취량이 증가하면 혈장내 농도증가로 세포내 농도도 높아져 분비량이 증가되고, aldosterone도  $\text{Na}^+$  재흡수로 K<sup>+</sup> 배설을 증가시킨다. K<sup>+</sup>통로수를 직접 증가시킨다는 보고도 있다. 이와같이  $\text{Na}^+$ , H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>는 인체에서 유기적으로 관련되어 있다<sup>46</sup>.  $\text{Ca}^{2+}$ 은 그 농도가 정상적으로 조절되어야만 정상적인 수축, 이완 운동을 통해 혈액을 공급할 수 있다. 심장혈관이나 말초혈관을 둘러싼 근육내피세포층에 칼슘이 유입됨

으로써 수축하기 때문인데, Ca 통로 차단제는 칼슘이 심장 근육과 동맥으로 유입되는 것을 차단함으로써 심장의 수축이 줄고 동맥이 확장되면서 넓어지는 효과를 거둘 수 있어 혈압이 떨어뜨린다. 최근 nifedipine, verapamil, diltiazem 등 칼슘길항제는 혈관을 확장 시켜 고혈압치료제로 쓰여 왔다<sup>46)</sup>.

혈중 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>의 농도는 유의성 있는(p<0.001) 감소 효과를 나타내었고 Cl<sup>-</sup> 농도는 실험대조군에 비하여 감소 효과를 나타내었다(Table 8). KJST는 고혈압에 기전과 관련된 전해질을 감소시켜 혈압강하와 전해질 불균형 해소, 혈류량 조절에 효과가 있을 것으로 사료된다.

Cytokine은 임상시험에서 생물학적 치료제중 가장 큰 군을 이루고 interferons, interleukine, 조절 성장인자를 포함하며 수용성의 단백질 도는 당단백질로 세포표면의 수용체에 결합해서 매우 소량으로 세포의 분화, 증식과 작용에 영향을 주는데, 이 중에서 백혈구와 백혈구 사이에서 signal을 전달하는 인자를 interleukine(IL)이라 하며 현재 12개의 IL이 동정되어 있는데<sup>44,49,50)</sup>, IL-6, TNF- $\alpha$ 는 대표적 염증유발 cytokine으로 염증의 유무를 알기 위하여 검사하는 항목이고<sup>48,49)</sup>, IL-10은 항염작용을 가지는 cytokine으로 단핵구나 대식세포, 호중구에서 염증매개체의 생성을 억제하므로 생리적 항염증 작용 및 면역억제 작용을 하여 급, 만성 염증반응에서 중요한 역할을 담당한다<sup>51)</sup>. 생쥐의 혈액내의 TNF- $\alpha$  발현을 분석한 결과, 일반대조군(C-SHR)에서는 26.5  $\pm$  1.5(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 91.7  $\pm$  3.5(pg/ml), KJST 투여군은 63.9  $\pm$  1.8 (pg/ml)으로 나타나 유의성 있는(P<0.05) 감소 효과를 나타내었고(Table 9), IL-10 발현을 분석한 결과, 일반대조군(C-SHR)에서는 34.0  $\pm$  2.9(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 35.4  $\pm$  2.9(pg/ml), KJST 투여군은 45.6  $\pm$  2.0(pg/ml)로 대조군에 비하여 감소하여 유의성 있는(p<0.05) 감소효과를 나타내었으나(Table 9), IL-6 발현은 일반대조군(C-SHR)에서는 89.7  $\pm$  2.8(pg/ml), 실험대조군(H-SHR)은 303.1  $\pm$  27.0(pg/ml), KJST 투여군은 233.8  $\pm$  31.7 (pg/ml)로 나타나 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 나타나지 않았다(Table 9). 본 실험에서, TNF- $\alpha$ 는 유의성 있게 감소되고, IL-6도 감소되었으며, IL-10은 증가하여 고혈압으로 인한 혈관손상으로 발생한 염증을 감소시키는 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

조직학적 변화를 살펴보면 부신에서 KJST 투여군에서는 일반 대조군(C-SHR)과 비교하여 부신피질의 토리층, 다발층 및 그물층의 조직학적 구조와 수질 영역 모두에서 유사한 조직학적 소견을 보였고, 신장에서 KJST 투여군에서는 실험 대조군(H-SHR) 유발 실험군과 비슷한 소견으로 내강이 다소 좁아져 있으나 내강의 비후정도는 심하지 않게 관찰되었다. 간에서 KJST 투여군에서는 간세포내 지방질 축적에 의한 공포성 병변 소견이 일부 Zone 2 지역을 중심으로 관찰되고 중심정맥 주변과 문맥역 주변 간세포들에서는 지방질 변성 소견이 상대적으로 드물게 관찰되었다. 심장에서 KJST 투여군에서는 세포질이 호산성(Eosinophilic band)으로 염색되는 심근세포와 심근세포들 사이에서 관찰되는 지방질 침윤 정도가 실험 대조군(H-SHR)에 비해 상대적으로 적게 관찰되었다. 주사전자현미경적 관찰에서 KJST

투여군에서는 혈관 내피세포의 손상, 혈관내피세포의 탈락, 백혈구 침윤 및 혈소판 응집이 일부 관찰되었으나, 실험 대조군(H-SHR)과 비교해서는 손상의 정도는 경미하였다. 이처럼 조직학적 변화, 주사전자현미경적 관찰에서 KJST 투여군에서는 일반 대조군(C-SHR)과 유사한 소견을 보여 고혈압에 의한 병변이나 조직손상이 줄어드는 효과를 나타내었다.

이상의 실험 결과 KJST는 유의성 있는 혈압저하 효과를 보이면서 혈중 AST, ALT의 함량과 BUN, creatinine의 함량에서 유의성 있는 감소효과를 보여 간독성과 신독성은 없었다. 또한 aldosterone, dopamine, epinephrine의 농도를 유의성 있게 감소시키고, 전해질 중 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>의 농도를 유의성 있게 감소시켜 혈압강하에 효과가 있다. 그리고 혈관염증의 지표 중 TNF- $\alpha$  발현을 유의성 있게 감소시키고 IL-10의 발현은 증가시켜 고혈압으로 인한 혈관염증을 저하시켜 고혈압의 합병증에 대한 위험성을 낮추었다. 조직학적 변화, 주사전자현미경적 관찰에서 KJST 투여군에서는 일반 대조군(C-SHR)과 유사한 소견을 보였다. 따라서 加味除濕順氣湯(KJST)은 고혈압의 치료 및 합병증의 저하에 활용가치가 높을 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 지속적인 연구와 보충이 필요하리라 사료된다.

## 결론

고콜레스테롤 식이를 투여한 자발성고혈압백서에 加味除濕順氣湯을 경구투여하여 혈압 및 심박수의 변화, 血中 AST, ALT, BUN, creatinine, aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10의 함량 변화 등을 측정하여, 加味除濕順氣湯이 고혈압에 미치는 효과를 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

고콜레스테롤 식이를 한 자발성고혈압백서에서 加味除濕順氣湯은 유의성 있는 강압 효과를 보였고, 간독성, 신독성이 없었다. aldosterone, dopamine, epinephrine의 농도에서는 유의성 있는 감소효과를 보였다. 加味除濕順氣湯은 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>의 농도에서 유의성 있는 감소효과를 보였고 TNF- $\alpha$  발현을 유의성 있게 감소시켰다.

이상의 결과로 미루어 보아 加味除濕順氣湯이 고혈압 치료 및 예방에 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. 全國韓醫科大學 心系內科學教室. 東醫心系內科學, 서울, 書苑堂, pp 205-208, 400-414, 1995.
2. 최민준. 高血壓와 血中脂質濃度와의 關係에 관한 研究, 慶熙大學校大學院, 1994.
3. 李學重. 우리나라 腦卒中의 現況과 나아가야 할 방향, 순환기내과학회지 21, 671-672, 1991.
4. 吳秉熙. 高血壓 基準과 治療의 最近方向, 大韓醫學會誌, 36, 1364-1368, 1993.
5. 金駟舜. 韓國人 5大 死亡原因疾患의 現況과 推移, 大韓醫學會



- 誌, 38, 132-145, 1994.
6. 서울대학교의과대학. 心臟學, 서울, 서울대학교출판부, pp 245-249, 282-289, 1990.
  7. 동귀연. 實用中西醫結合診斷治療學, 서울, 一中社, pp 366-373, 1992.
  8. 何紹奇 外. 現代中醫內科學, 中國醫藥科技出版社, pp 259-263, 407-411, 1994.
  9. 김병운 外. 肝系內科學, 東洋醫學研究員出版部, pp 171-176, 452-483, 1989.
  10. 노현태. 中風의 유발인자에 관한 문헌적 고찰, 大田大學校韓醫科研究所論文集, 5, 305-317, 1997.
  11. 홍성범. 中風·高血壓에 대한 임상적 관찰, 大韓韓醫科會誌, 4, 373-384, 1993.
  12. 俞炳嶼. 加味鷄血藤湯이 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2004.
  13. 申皇秀. 加味導赤散이 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2004.
  14. 韓德熙. 肝腸上亢方이 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2005.
  15. 曹奉鉉. 加味四物湯이 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2005.
  16. 金鍾仁. 地黃飮子가 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2001.
  17. 趙顯慶. 導痰湯이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2001.
  18. 康永祿. 導痰活血湯과 加味導痰活血湯이 高血壓, 血栓 및 腦損傷에 미치는 影響. 大田大學校, 2001.
  19. 裴京一. 疎風補心湯이 高血壓, 血栓 및 腦損傷에 미치는 영향. 大田大學校, 2002.
  20. 李在庸. 烏藥順氣散이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校, 2001.
  21. 申亨燮. 烏藥順氣散이 高血壓와 動脈血管에 미치는 影響. 世明大學校, 2004.
  22. 이찬범. 烏藥順氣散加味方의 抗癌作用과 Collagen 誘發 關節炎의發生抑制 및 治療效果. 大田大學校, 2005.
  23. 김형수. 石菖蒲가 4-Vessel Occlusion으로 유발된 흰쥐 腦虛血의 神經細胞 損傷에 對한 防禦效果. 경희대학교 대학원, 2000.
  24. 정현우, 강성용, 백승화. 石菖蒲가 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향. 대한분초학회지 14, 81-88, 1999.
  25. 남상수, 박동석. 稀薺약침자극이 자발성 고혈압 흰쥐의 혈압에 미치는 영향 및 강압기전에 대한 연구. 大韓韓醫學會誌 18, 218-237, 1997.
  26. 朴永哲. 稀薺水鍼이 自發性 高血壓 흰쥐의 血壓 및 血清에 미치는 影響. 大田大學校, 1993.
  27. 林鍾弼. 稀薺藥鍼이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大田大學校, 1997.
  28. 이병찬, 이재규, 이강창. 대뇌신경세포의 산화적 손상에 대한 鈞鈞藤의 영향. 대한분초학회지 18, 27-31, 2003.
  29. 고정수, 김재효, 최동욱. 흰쥐의 일과성 전뇌 허혈 손상에 대한 鈞鈞藤 약침의 효과. 大韓韓醫學會誌 24, 66-80, 2003.
  30. 박노원. 남자근로자에서 고혈압발생의 결정요인(코호트내 환자-대조군연구). 연세대석사학위논문, 1999.
  31. 김영설, 박혜순, 최영길. 고지혈증과 동맥경화증. 서울, 한의학, pp 91-96, 1999.
  32. 박혜순, 김영식, 박성욱, 박승정. 심혈관계 위험인자의 군집현상과 관상동맥질환과의 관계. 가정의학회지 pp 881-893, 1998.
  33. 김정제, 김현제. 東醫臨床要覽. 서울, 書苑堂, p 154, 155, 1977.
  34. 屈松栢, 李家庚. 實用中醫心血管病學. 北京, 科學技術文獻出版社, pp 347-349, 1993.
  35. 田成培. 烏藥順氣散과 加味烏藥順氣散이 高血壓과 心搏動數에 미치는 영향. 大田大學校, p 35, 36, 1997.
  36. 홍성범. 高血壓, 中風의 韓方療法. 서울, 醫藥社, pp 57-66, 1983.
  37. 김영훈, 이종형. 晴崗醫鑑. 서울, 성보사, p 216, 217, 1984.
  38. 申佶求. 개정증보신씨본초학(각론). 수문사, pp 16-20, 268-271, 271-275, 291-293, 305-308, 357-362, 374-375, 456-462, 486-489, 489-490, 514-516, 527-529, 592-594, 625-626, 697-699, 722-724, 725-726, 1982.
  39. 임진석. 本經疏證 上,下. 대성의학사, pp 43-50, 54-61, 72-75, 140-147, 182-183, 312-315, 322-323, 405-414, 428-431, 502-504, 506-508, 512-513, 617-619, 649-650, 660-661, 718-719, 2001.
  40. 한의과대학 본초학 편찬위원회. 본초학, 영림사, pp 163-166, 324-325, 334-336, 348-350, 392-394, 396-398, 398-402, 469-470, 487-488, 499-500, 506-507, 543-545, 565-566, 586-588, 2004.
  41. 織田敏次. 肝臟病의 診斷學. 光州, 瑞光醫學書林, 1991.
  42. 이귀녕, 이종순. 임상병리과필. 서울, 의학문화사, pp 138-139, 200-202, 735-736, 812-813, 1996.
  43. 김광혁 외 편역. 세포분자면역학. 서울, 정문각, 1998.
  44. 김종규. 생리학. 서울, 정문각, p 46, 300, 301, 1998.
  45. 고현철. KT2-962의 급성허혈성 신부전 유발 흰쥐에서의 혈중 요소질소 및 Creatinine 농도 상승에 미치는 영향. 한양대대학원, 1992.
  46. 해리슨번역편찬위원회 역. Harrison's 내과학 1,2권. 정담, pp 446-455, 1196-1200, 1202-1220, 1997.
  47. 서울대학교의과대학 내과학교실. 내과학. 서울, 군자출판사, pp 50-53, 176-188, 564-568, 1997.
  48. 30명의 의과대학교수편 역. 생리학. 서울, 한우리, pp 778-780, 1999.
  49. 황상익 외. 면역의 의미론. 하늘과학문고, p 43, 45, 69, 1998.
  50. 서울대학교 의과대학편. 종양학. 서울, 서울대학교출판부, pp 188-189, 228-229, 1992.
  51. 홍윤식. 호중구에서 IL-10의 생성 결핍. 대한응급의학회지 13, 411-415, 2002.