

天麻鉤藤飲加味方이 고혈압에 미치는 영향

김은혜 · 안정조 · 조현경 · 유호룡 · 설인찬 · 김윤식*

대전대학교 한의과대학 심계내과학교실

Effects of Chunmagudeungeumgamibang on Hypertension

Eun Hye Kim, Jung Jo An, Hyun Kyung Jo, Ho Ryong Yu, In Chan Seol, Yoon Sik Kim*

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

Chunmagudeungeumgamibang(CGE) has been used for many years as a therapeutic agent for acute stage of cerebrovascular disease and hypertension in oriental medicine. But the effect of CGE on hypertension and vascular system is not well-known. This study was done to investigate the effects of CGE on hypertension. The results were obtained as follow : CGE showed a safety in cytotoxicity and toxicity of liver. CGE showed scavenging activity on DPPH free radical. CGE showed the inhibitory effect on ROS and ACE. CGE significantly decreased the blood pressure and pulse in DOCA-salt hypertensive rat. CGE significantly decreased the levels of aldosterone in DOCA-salt hypertensive rat. CGE significantly decreased the levels of dopamine, epinephrine in DOCA-salt hypertensive rat. CGE significantly decreased the levels of potassium and chloride in DOCA-salt hypertensive rat. CGE significantly increased the levels of calcium in DOCA-salt hypertensive rat. These results suggest that CGE might be effective in treatment and prevention of hypertension

Key words : Hypertension, Chunmagudeungeumgamibang(CGE)

서론

고혈압은 임상에서 가장 흔히 접할 수 있는 만성 질환의 하나로 약 25%의 유병률을 보이며 최근 고령자의 증가, 식생활의 변화, 정신적 긴장도의 증가 등으로 인해 각종 성인병과 더불어 증가 추세에 있다. 비교적 자각 증상이 없어 많은 고혈압 환자들이 치료의 필요성을 못 느끼는 경우가 많지만 뇌출혈이나 심근경색 같은 치명적인 합병증을 야기할 수 있으므로 적극적인 교육, 예방 및 치료가 필요하다^{1,2)}.

미국 고혈압합동위원회는 2003년 5월 7차 보고서³⁾를 통해 정상혈압을 120/80 mmHg 미만으로 하향조정하고 기존의 정상혈압 범위였던 120-139/80-89 mmHg를 전단계 고혈압으로 분류하여 고혈압에 대한 기준을 강화하였는데 이는 고혈압의 위험성을 알리고 고혈압으로의 이행을 예방하기 위함이다.

고혈압은 원인질환의 유무에 따라 본태성 고혈압과 이차성 고혈압으로 분류된다. 뚜렷한 원인이 없는 본태성 고혈압은 전체

고혈압의 약 90-95%를 차지하고 대개는 평생 약물치료가 필요하다. 원인질환이 있는 이차성 고혈압은 약 5-10% 정도로 원인질환의 치료에 의해 완치가 가능하다⁴⁾.

한의학적으로 고혈압이란 병명은 없으나 頭痛, 眩暈, 項強, 耳鳴, 面赤, 煩躁, 視力混濁 등의 증상으로 미루어 頭痛, 眩暈, 中風前兆症 등의 범주에 속한다고 볼 수 있으며, 그 원인으로 心火暴盛, 肝風內動, 血虛生風, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛 등을 들 수 있다^{1,5)}.

그동안 한약을 이용한 고혈압 연구로는 全⁶⁾의 分心氣飲, 崔⁷⁾의 疎風湯, 申⁸⁾의 加味導赤散, 李⁹⁾의 柴芩湯, 朴¹⁰⁾의 加味除濕順氣湯 등이 있으나 天麻鉤藤飲에 대한 연구는 없었다.

天麻鉤藤飲加味方은 대전대부속한방병원에서 肝陽上亢으로 변증된 고혈압 또는 중풍에 사용되고 있는 처방으로 天麻鉤藤飲本方에서 梔子, 白茯神, 桑寄生, 益母草, 夜交藤을 去하고 龍骨, 牡蠣粉, 白何首烏, 夏枯草, 甘菊, 決明子, 天竺黃, 遠志, 石菖蒲를 加하여 安神, 平肝, 清熱, 化痰의 효능을 강화한 처방이다¹¹⁾.

이에 저자는 天麻鉤藤飲加味方의 항고혈압 효과를 연구하기 위하여 세포독성 및 간에 대한 독성검사를 통해 안전성을 검증한 후 天麻鉤藤飲加味方의 농도별 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) 소거능과 reactive oxygen species(ROS) 생성량 및

* 교신저자 : 김윤식, 대전시 중구 대흥동 대전대부속한방병원 중풍순환신경내과

· E-mail : yoonsik@dju.ac.kr, · Tel : 042-229-6805

· 접수 : 2007/06/26 · 채택 : 2007/07/23

angiotensin converting enzyme(ACE) 저해능을 측정하고 deoxycorticosterone acetate(DOCA)-salt로 유발된 고혈압 쥐의 혈압 및 심박수, 혈중 aldosterone, catecholamine, 전해질의 함량을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물 및 사육조건

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 7주령, 체중 200-220 g의 웅성 Sprague-Dawley Rat(SDR, 대한바이오링크, 충주, Korea)로서 실험 당일까지 고형사료(슈퍼피드, 강원도, Korea)를 자유 식이 하면서 물을 충분히 공급하였다. 실온 22 ± 2℃, 상대습도 50 ± 10%, 조명시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300 Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다.

2) 약제

본 실험에 사용한 天麻鉤藤飲加味方(Chunmagudeungeumgamibang: CGE)의 구성 약물은 대전대학교부속한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였고 1첩의 구성과 용량은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. The composition of Chunmagudeungeumgamibang(CGЕ)

韓藥名	學名	用量 (g)
鈞鉤藤	UNCARIAE RAMULUS ET UNCUS	16
石決明	HALIOTIDIS CONCHA	16
龍骨	FOSSILIA OSSIS MASTODI	16
牡蠣	OSTREAE CONCHA	16
白何首烏	POLYGONI MULTIFLORI RADIX	8
杜仲	EUCOMMIAE CORTEX	8
夏枯草	PRUNELLAE SPICA	8
牛膝	ACHYRANTHIS BIDENTATAE RADIX	6
甘菊	CHRYSANTHEMI FLOS	6
決明子	CASSIAE SEMEN	6
天麻	GASTRODIAE RHIZOMA	4
黃芩	SCUTELLARIAE RADIX	4
遠志	POLYGALAE RADIX	4
石菖蒲	ACORI GRAMINEI RHIZOMA	4
總量		122

3) 시약 및 기기

본 실험에 사용된 EDTA, DPBS-A, dnase type I, RPMI 1640, penicillin, streptomycin, DOCA, amphotericin B, MTT, 3.8% Sodium citrate, DPPH, ACE, hippuryl-his-leu acetate, BSA 는 Sigma 사 (USA) 제품을, trypsin, CM-H₂DCFDA, [1-¹⁴C] oleoyl-CoA 는 invitrogen 사 (USA) 제품을 사용하였고 collagenase A는 BM 사 (USA) 제품을 사용하였으며 기타 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

기기는 전해질 측정기 (Surgipath Co., USA), 생화학기기 (Olimpus, USA), non invasive blood (Kent, USA), pressure system (Kent, USA), ELISA reader (Molecular Device, USA), ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics Co., USA), centrifuge

(Beckman Co., USA), fluorescence activated cell sorter (Beckman Co., USA), blood glucose meter (LifeScan, USA), ice-maker (Vision, Korea), serum separator (녹십자, Korea), roller Mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), 한약추출기 (새일메디칼, Korea), 전자저울 (Cass, Korea), Minos-ST (Cobas Co., Korea), deep freezer (Sanyo Co. Japan), freeze dryer (Eyela Co., Japan), rotary vacuum evaporator (Eyela Co., Japan), autoclave (Hirayama, Japan), spectrophotometer (Shimazu, Japan), 감마 카운터기 (WIZARD, Finland), accutrend GC (Roche, Germany) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 약물 추출

시료 추출은 CGE 2첩을 한약추출기에 넣고, 정제수 3,000 ml와 같이 혼합하여 3시간 전탕하였다. 처음 30분간은 약 100℃에서 0.5 kg/cm² 압력으로 전탕하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 CGE를 분리한 후, 다시 동결건조기에서 24시간 동결 건조하여 분말 22 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온 냉동고에서 -80℃로 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용하였다.

2) In vitro

(1) Human fibroblast cells(hFCs) 배양

피부 조직을 cool D-PBS로 3회 세척한 후 작은 조각으로 절단한 다음, conical tube(15 ml)에 넣어 1,400 rpm에서 5분간 원심 분리 하였다. 이 tube에 RPMI 1640(containing collagenase A(5 mg/ml)와 DNase type I (0.15 mg/ml), antibiotics(penicillin 10⁴U/ml, streptomycin 10 mg/ml, amphotericin B 25 µg/ml))를 넣고 37℃ CO₂ 배양기에서 hFCs를 2시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5% trypsin-0.2% EDTA를 첨가하여 30분간 배양하고, 인산 완충생리식염수 (PBS)로 약 2회 1,500 rpm에서 원심분리한 후 RPMI 1640-10% FBS로 1주일 동안 배양하였다. 이를 다시 0.5% trypsin-0.2% EDTA로 분리하였으며, 이를 연속으로 1주일씩 3회 반복한 후 살아있는 부착세포를 RPMI 1640-10% FBS 배양액에서 배양하였다.

(2) Cell viability 측정

세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 hFCs를 96 well plate에 2×10⁴ cell씩 분주한 후 배양하고, 24시간 후 CGE 1000, 500, 250, 125, 62.5 µg/ml 농도를 투여하였다. 다시 48시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution 100 ul씩 첨가하여 4시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을 제거하고 각 well에 100 ul의 DMSO를 첨가하여 37℃ CO₂ 배양기에서 30분 동안 반응시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

(3) 항산화 활성 측정

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

150 mM DPPH/EtOH 450 ul에 CGE 1000, 500, 250, 125, 62.5 µg/ml 농도로 희석한 후, 50 ul 첨가하여 37℃에서 30분간 반응시켰다. 이를 흡광도 517 nm에서 측정하여 아래의 방법으로

계산하였다.

$$\text{DPPH 소거능(\%)} = \left(\frac{\text{대조군의 흡광도} - \text{CGE 투여군의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}} \right) \times 100$$

② Reactive oxygen Species(ROS) 측정

Bovine endothelial cells(CPEA)내에서 생성된 ROS를 측정하기 위하여 24 well plate의 각 well에 5×10^5 cells씩을 분주하고, 50 uM의 H₂O₂를 처리한 후 CGE 100, 50 µg/ml을 처리하고, 37°C, CO₂ 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 배양 종료 후 5-(and-6)-chloromethyl-2',7'-dichloro dihydrofluorescein diacetate,acetylester(CM-H₂DCFDA) 50 mM을 처리하여 5분간 배양한 후, 2회 수세하였다. 이를 유세포형광분석기로 세포내 형광 ROS를 측정하였으며, 대조군은 H₂O₂만 처리하였다.

(4) Angiotensin converting enzyme(ACE) 저해능 측정

Cushman & Cheung의 방법으로 측정하였다. 각 농도(1000, 500, 250, 125, 62.5 µg/ml)의 CGE 10 ul, 기질 Hip-His-Leu 110 ul, 그리고 ACE 용액 30 ul을 혼합하여 37°C에서 60분 동안 반응시킨 후 1N HCl 110 ul를 넣어 반응을 정지시켰다. 이 반응액에 1 ml의 ethylacetate를 넣고 교반 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 얻은 상층액 750 ul를 95°C에서 10분 동안 건조하여 용매를 완전히 제거하고, 1 ml의 증류수로 용해시켜 228 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군은 시료 대신 증류수를 혼합시켰다.

$$\text{ACE inhibition activity (\%)} = \left(1 - \frac{\text{CGE 투여군의 흡광도}}{\text{대조군의 흡광도}} \right) \times 100$$

3) In vivo

(1) DOCA-salt에 의한 고혈압 유발

SDR을 무작위로 6마리씩 나누어 정상군(normal), 대조군(control) 그리고 실험군(CGЕ)으로 분류하였다. 대조군과 실험군(CGЕ)은 deoxycorticosterone acetate(DOCA) 25 mg/kg을 주 3회씩 8주간 피하주사와 함께 1% NaCl을 식수로 제공하였고, 실험군은 추가로 CGE를 성인기준 하루 2점 분량(0.11 g/kg)으로 하루 한 번 매일 투여하였다.

(2) 혈압 및 심박수 측정

혈압과 심박수는 혈압측정기를 사용하여 측정하였다. 동물들의 안정을 위해 측정 전에 3회 이상 홀더에 적응을 시켰고, 혈압과 심박수는 10회 이상 측정하여 평균을 결과로 사용하였다.

(3) 채혈 및 혈장 분리

CGE의 투여 종료 후 12시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음 심장에서 12 ml이상의 혈액을 취하여 5 ml를 tube에 넣어 6,500 rpm에 15분간 원심분리시켜 혈청을 분리하였고, 6 ml의 혈액을 EDTA 첨가 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다.

(4) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학 기기를 이용하여 AST, ALT를 측정하였고, sodium, potassium, chloride, calcium의 측정은 전해질 측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵의학적인 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

4) 통계처리

본 실험에서 얻은 결과를 ANOVA multi t-test(JAVA,

Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 p값을 구하였다. 각 실험군을 대조군 및 정상군과 비교하여 p<0.05일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 독성 검사

1) Human fibroblast cells(hFCs)에 대한 세포독성에 미치는 영향
hFCs에 대한 세포독성을 관찰한 결과, 대조군의 세포생존율이 $100 \pm 2.4\%$ 인데 비하여, CGE 투여군 1000, 500, 250, 125, 62.5 µg/ml의 농도에서는 각각 78.1 ± 16.6 , 91.0 ± 3.3 , 94.0 ± 1.3 , 95.8 ± 1.9 , $98.5 \pm 9.7\%$ 로 나타났다(Fig. 1).

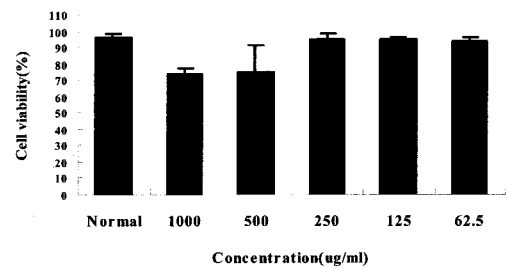


Fig. 1. Cytotoxicity of CGE on human fibroblast cells(hFCs).

2) AST와 ALT 측정에 의한 간기능에 미치는 영향

안전성 검사를 위해 각 군의 혈중 AST, ALT를 측정하였다. 먼저 AST는 정상군에서 88.2 ± 1.9 IU/l, 대조군에서 101.8 ± 6.9 IU/l, CGE 투여군에서 94.8 ± 4.1 IU/l로 나타났으며 ALT는 정상군에서 48.0 ± 6.2 IU/l, 대조군에서 57.0 ± 12.8 IU/l, CGE 투여군에서 46.0 ± 6.5 IU/l로 나타나 CGE가 간에 대해 안전한 것으로 나타났다(Fig. 2).

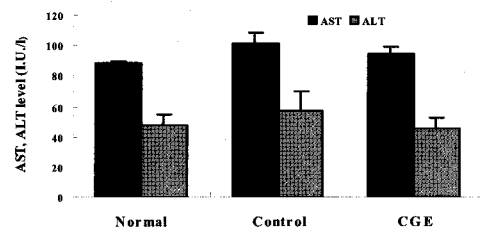


Fig. 2. Effect of CGE on the AST and ALT in DOCA-salt hypertensive rat.

2. In vitro

1) 항산화 활성에 미치는 영향

(1) DPPH 소거능에 미치는 영향

CGE에 의한 DPPH의 소거 활성은 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/ml 농도에서 각각 39.2 ± 0.9 , 48.0 ± 2.3 , 59.1 ± 4.2 , 63.9 ± 1.4 , $64.5 \pm 2.3\%$ 의 소거활성 효과를 나타내었다(Fig. 3).

(2) ROS에 미치는 영향

CPEA cells에서 CGE에 의한 ROS의 감소 효과를 측정할 결

과, 대조군에 비하여 CGE 투여로써 ROS의 생성량이 농도 의존적으로 감소하였다(Fig. 4).

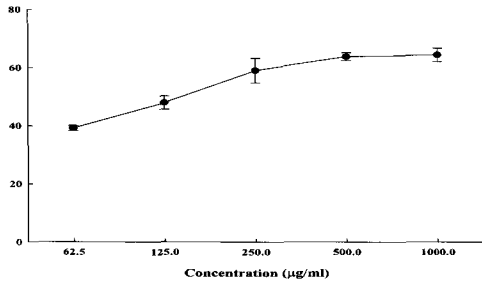


Fig. 3. Scavenging activity of CGE on DPPH free radical.

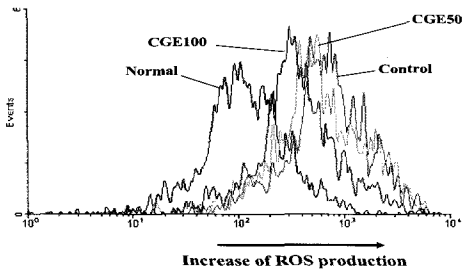


Fig. 4. The inhibitory effect of CGE on reactive oxygen Species.

2) ACE 저해능에 미치는 영향

CGE에 의한 ACE 저해 활성을 측정된 결과 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/ml 농도에서 각각 -2.6 ± 3.4, 19.1 ± 1.2, 39.8 ± 2.2, 54.2 ± 7.3, 72.9 ± 3.1%의 저해 효과를 나타내었다(Fig. 5).

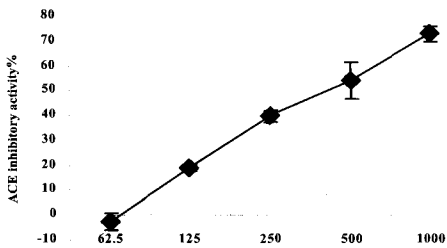


Fig. 5. The inhibitory effect of CGE on ACE.

3. In vivo

1) 혈압에 미치는 영향

정상군은 129.1 ± 1.2 mmHg, 대조군은 175.2 ± 5.4 mmHg로 나타나, 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(P<0.001) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 152.2 ± 3.0 mmHg로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(P<0.01) 감압 효과를 나타내었다(Fig. 6).

2) 심박수에 미치는 영향

정상군은 336.1 ± 7.1 times/min, 대조군은 419 ± 36.3 times/min로 나타나 정상군에 비하여 대조군이 유의성 있는(P<0.05) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 366.0 ± 19.8 times/min로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(P<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 7).

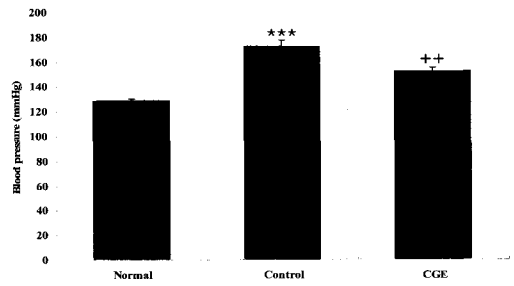


Fig. 6. Effect of CGE on the blood pressure in DOCA-salt hypertensive rat.

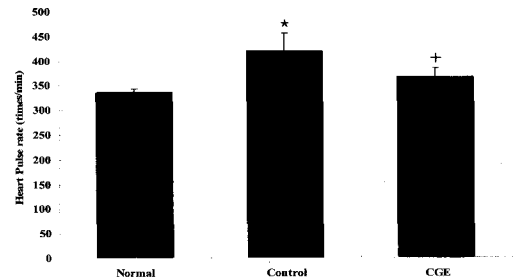


Fig. 7. Effect of CGE on the heart pulse rate in DOCA-salt hypertensive rat.

3) Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

정상군은 44.1 ± 9.9 pg/ml, 대조군은 117.2 ± 24.2 pg/ml로 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(P<0.001) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 55.2 ± 18.5 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(P<0.01) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 8).

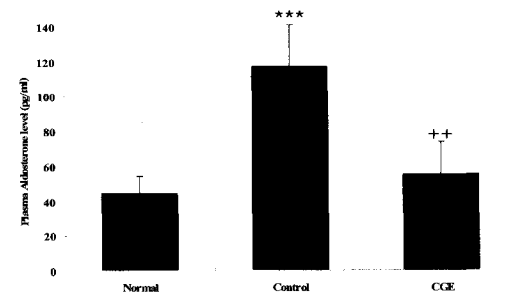


Fig. 8. Effect of CGE on the plasma aldosterone in DOCA-salt hypertensive rat.

4) Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

(1) Dopamine의 농도에 미치는 영향

정상군은 102.5 ± 0.9 pg/ml, 대조군은 165.2 ± 29.2 pg/ml로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(P<0.01) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 123.5 ± 8.1 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는(P<0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 9).

(2) Norepinephrine의 농도에 미치는 영향

정상군은 415.8 ± 2.5 pg/ml, 대조군은 511.2 ± 32.9 pg/ml로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는(P<0.05) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 465.2 ± 64.1 pg/ml로 나타나 대조

군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 10).

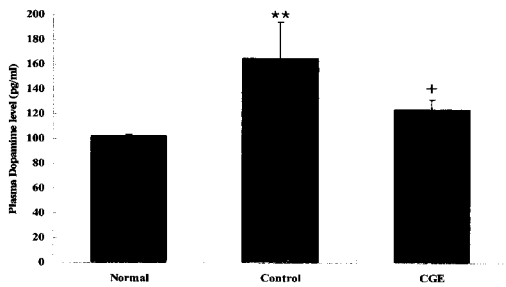


Fig. 9. Effect of CGE on the plasma dopamine in DOCA-salt hypertensive rat.

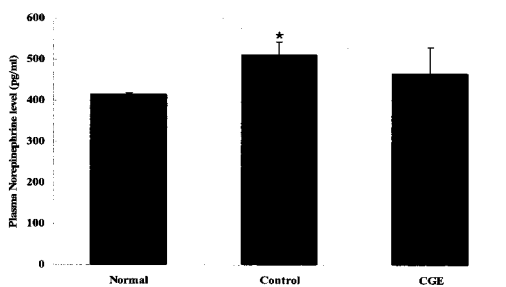


Fig. 10. Effect of CGE on the plasma norepinephrine in DOCA-salt hypertensive rat.

(3) Epinephrine의 농도에 미치는 영향

정상군은 2640.5 ± 159.5 pg/ml, 대조군은 4772.2 ± 267.5 pg/ml로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 ($P < 0.001$) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 3275.8 ± 46.3 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 ($P < 0.01$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 11).

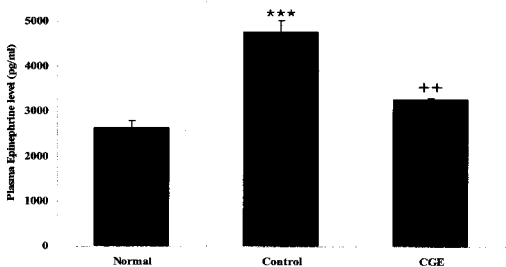


Fig. 11. Effect of CGE on the plasma epinephrine in DOCA-salt hypertensive rat.

5) 전해질 변화에 미치는 영향

(1) Sodium변화에 미치는 영향

정상군은 140.1 ± 0.8 mEq/l, 대조군은 150.1 ± 1.0 mEq/l로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 ($P < 0.05$) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 145.4 ± 2.3 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 12).

(2) Potassium 변화에 미치는 영향

정상군은 4.9 ± 0.3 mEq/l, 대조군은 5.8 ± 0.2 mEq/l로

나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 ($P < 0.01$) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 5.2 ± 0.1 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 ($P < 0.05$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 13).

(3) Chloride 변화에 미치는 영향

정상군은 95.6 ± 1.1 mEq/l, 대조군은 104.3 ± 0.5 mEq/l로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 ($P < 0.001$) 증가를 나타내었고, CGE 투여군은 99.6 ± 0.9 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 ($P < 0.01$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 14).

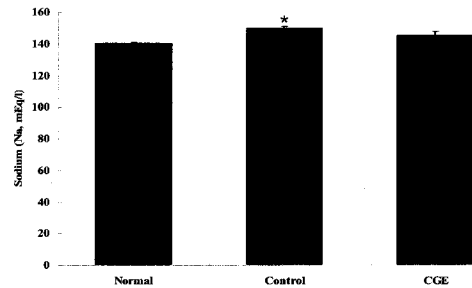


Fig. 12. Effect of CGE on the sodium in DOCA-salt hypertensive rat.

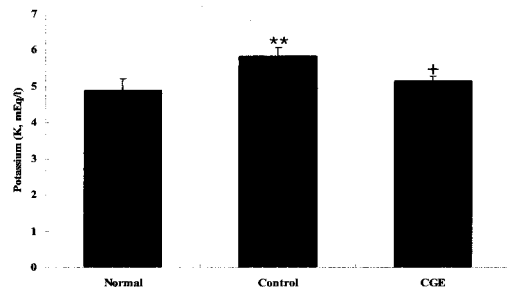


Fig. 13. Effect of CGE the potassium in DOCA-salt hypertensive rat.

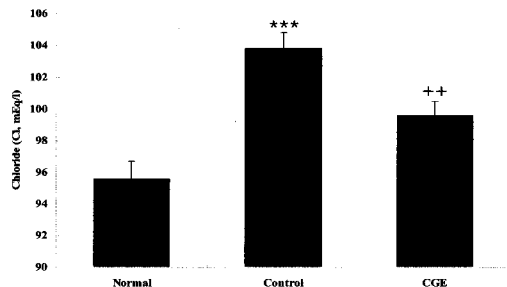


Fig. 14. Effect of CGE on the chloride in DOCA-salt hypertensive rat.

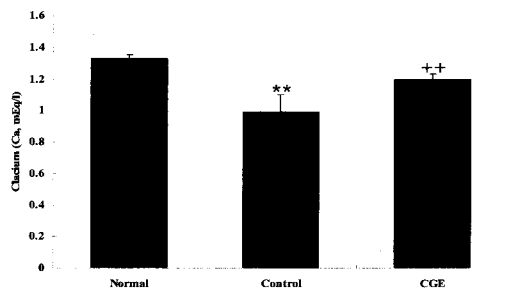


Fig. 15. Effect of CGE on the calcium in DOCA-salt hypertensive rat.

(4) Calcium 변화에 미치는 영향

정상군은 1.33 ± 0.02 mEq/ℓ, 대조군은 0.99 ± 0.11 mEq/ℓ로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는($P<0.01$) 감소를 나타내었고, CGE 투여군은 1.23 ± 0.03 mEq/ℓ로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는($P<0.01$) 증가 효과를 나타내었다(Fig. 15).

고 찰

고혈압은 성인의 약 25% 이상에서 발견되는 매우 흔한 질환이며 연령의 증가에 따라 유병률이 크게 증가된다. 일반적으로 고혈압은 증상이 없으므로 혈압을 측정하지 않으면 진단되지 않고 진단되더라도 환자 자신이 필요성을 느끼지 않는 경우가 대부분이다. 고혈압은 치료하지 않을 경우 여러 장기에 손상을 야기하게 되며 중요한 합병증으로는 심부전, 뇌졸중, 신장병변, 말초혈관질환, 안저병변 등이 있다²⁾.

2003년 5월 미국 고혈압합동위원회 제7차 보고서³⁾에 의하면 정상혈압은 120/80 mmHg 이하로 하고 최근까지 높은 정상혈압 범위였던 130-139/85-89 mmHg와 정상혈압 범위였던 120-139/80-89 mmHg를 전단계 고혈압으로 분류 정의하였다. 이같은 혈압의 분류가 강화된 것은 심혈관계 질환의 위험이 115/75 mmHg 일 때부터 발생되며 수축기/이완기 혈압이 20/10 mmHg 증가할 때마다 위험이 배로 증가한다는 연구결과에 근거한 것이다¹²⁾.

고혈압은 크게 원인질환의 유무에 따라 본태성 고혈압과 이차성 고혈압으로 분류된다. 그 비율은 보고자에 따라 다르나 약 90-95%에 이르는 대부분의 고혈압 환자에서 본태성 고혈압으로 진단되고 약 5-10%의 환자만이 이차성 고혈압으로 진단되고 있다. 이차성 고혈압의 원인으로는 신실효 질환, 갈색세포종, 쿠싱 증후군, 일차성 알도스테론증, 갑상선기능 항진증, 점액수종, 대동맥 협착 또는 신혈관 질환 등이 있으나 본태성 고혈압의 원인은 확실히 알려져 있지 않고, 다만 그 다양한 혈액학적 이상이나 병태생리는 한 가지 원인에 의한 것 같지는 않은 것으로 추정하고 있다⁴⁾.

혈압의 조절은 심박출량이나 말초 혈관저항, 또는 이 두가지 인자 모두에 의해 결정되며 심박출량에 말초저항을 곱한 값으로 나타나는데, 혈압의 상승과 하강을 조절하는 요인들은 매우 복잡하며 다양하므로 고혈압의 발생기전은 아직 명확히 규명되어 있지 않으나 renin-angiotensin계의 활성화에 의한 혈관수축과 혈장량 증가, 교감신경 활성화에 의한 심박동수 및 심박출량 증가, 세포내 sodium, calcium 증가로 인한 말초혈관 평활근의 긴장도 증가, 산화스트레스에 의한 혈관 내피세포 손상으로 동맥경화 촉진 등이 제시되고 있다^{13,14)}.

Renin-angiotensin계에서 angiotensin I은 renin이란 효소에 의해 간에서 angiotensinogen으로부터 제한된 비율로 생산되며 angiotensin I은 angiotensin 전환효소(ACE)에 의해 angiotensin II로 전환된다. 이 angiotensin II는 강력한 혈관 수축제이며 부신피질에서 sodium 보존 호르몬인 aldosterone을 분비하는 중요인자이므로 이는 체액 저류를 유발하여 혈장량 증가

로 인한 혈압상승으로 이어진다. 또 혈관 angiotensin II receptor를 활성화시켜 sarcoplasmic reticulum(SR)에서 calcium 방출을 증가시키므로 최종적으로 혈관 긴장도를 증가시킨다¹⁵⁾.

혈압조절을 위한 자율신경계의 가장 중요한 부분은 교감신경계로서 직접적으로 혈관을 자극하여 말초저항을 증가시키고 renin-angiotensin계를 활성화하여 심근수축력을 증강시키고 정맥환류를 증가시켜 심박출량을 증가하게 한다. 운동, 스트레스, 화상, 체온변화 등과 같은 각종 신체 내외환경의 구심성 자극이 연수의 혈관운동중추를 자극하여 교감신경을 통해 뇌와 부신수질에서 dopamine, epinephrine, norepinephrine과 같은 catecholamine을 분비시키고 교감신경의 adrenergic β-receptor를 통한 자극으로 긴장성 혈관수축이 일어난다. Catecholamine은 생리활성을 갖는 다양한 amine의 총칭으로 모든 중추신경계의 신경전달 물질로 작용하여 중요한 장기에 영향을 미치는데 그 효과가 수초 내에 나타난다. 주로 심맥관계에 작용하여 혈관수축을 촉진하고 신진대사를 촉진시키며 체액량과 전해질, 내장기에 직접적 작용을 하며, renin 등의 분비에 간접적 영향을 미친다¹⁶⁻¹⁸⁾.

Sodium의 과다섭취는 순환 혈액량(전부하)의 증가로 심박출량의 증가를 유발한다. 역학적으로 음식 중에 sodium량이 적게 함유되어 있는 원시 사회에서는 고혈압이 나타나지 않으나 그들이 현대적인 식이요법을 하면 고혈압이 나타난다. 또 소변중 sodium의 배설량(sodium섭취량을 반영)과 혈압 사이에는 직접적인 양의 관계가 있어 sodium 배설량이 많을수록 혈압은 더 높다. 일반적으로 사람들은 필요 이상의 소금을 섭취하고 있으며 한국인은 하루 약 15 g 정도 섭취하고 있으나 일부의 사람들만이 고혈압이 발생한다는 점은 소금에 대한 민감도가 있음을 시사한다¹⁹⁾. 소금섭취에 대한 제한은 이러한 소금에 민감한 사람들에서 효과가 두드러지며 소금섭취를 1일 약 4.5-6 g(sodium은 약 1.8-2.4 g)정도로 줄이면 혈압의 감소를 기대할 수 있어 혈압강화제의 용량을 감소시키거나 혈압을 정상으로 되돌릴 수 있게 한다는 보고가 있다¹⁹⁾.

Potassium 섭취는 특히 소금섭취량이 많은 환자에서 혈압의 예방과 조절에 도움을 줄 수 있고 뇌졸중도 예방한다. Potassium의 강압 기전에는 sodium 배설에 의한 이뇨 작용, renin-angiotensin계의 억제, norepinephrine의 감소, 혈관 확장 작용을 가진 prostaglandin의 증가가 관여한다. 요중 potassium 배설량이 1일 60 mEq 증가하면 수축기 혈압이 2.7 mmHg 감소한다. Potassium의 섭취 부족은 혈압을 올릴 수 있으므로 신선한 과일과 야채 등의 식품으로 1일 50-100 mEq의 potassium 섭취를 유지하도록 해야한다^{13,15)}.

Calcium 역시 일부 고혈압의 발생기전에 관련성이 있다. 역학조사에서는 낮은 calcium 섭취와 혈압상승 사이에 연관성이 있다고 하였고 일부 고혈압 환자에서는 백혈구 세포질 내 칼슘치가 증가되어 있다는 보고도 있다. 마지막으로 calcium 유입 차단제는 효과적인 항고혈압제로 혈관 평활근 세포내로 calcium 이온이 진입하는 것을 차단함으로써 혈압을 강하시킨다. 즉, 혈관 긴장도와 수축을 감소시켜 혈관 확장을 일으키고 혈관 말초저항을 감소시키게 된다^{13,15)}.

다양한 고혈압 모델에서 산화스트레스는 고혈압 유발인자일 뿐 아니라 조직 손상의 원인이 된다. 산화 스트레스는 활성산소종(ROS)/활성질소종(RNS)의 발생과 항산화 방어계간에 심각한 불균형이 초래되는 상황을 말한다. ROS는 산소기(oxygen radical)뿐만 아니라 산소의 비자유기 유도체(non-radical derivatives of O₂)를 총칭하며 정상 산소성 개체(aerobic organism)는 활성산소종의 발생과 항산화 방어계가 서로 균형을 이루고 있다. Superoxide(O₂⁻), hydrogen peroxide(H₂O₂) 및 lipid peroxy radical(LPR) 등을 포함한 ROS는 반응성이 대단히 강하여 지질이나 단백질 및 핵산을 손상시킬 수 있다. ROS가 고혈압에 관여하는 기전은 직접 혈관내피세포를 공격하여 손상을 입힘으로써 혈관기능을 저하시키고 저밀도 지단백을 과산화시켜 동맥경화를 촉진하며 1차적인 내인성 혈관확장 물질인 nitric oxide(NO)의 작용을 감소시켜 고혈압을 유발하게 된다²⁰.

현대의학의 고혈압에 대한 치료는 크게 비약물적인 요법과 약물 요법이 있고 많은 경우에서 동시에 실시하고 있다. 간헐적인 고혈압 또는 경도의 고혈압에서는 흡연, 음주, 운동, 체중 감량, 저염식, 명상 등의 비약물 요법이 권장되고 있으나 그 이상의 고혈압에서는 약물요법이 필수적이며 사용되는 약제로는 이뇨제, ACE 억제제, calcium길항제, β-차단제, α-차단제 등이 있다.

한의학에서는 고혈압이란 명칭은 없으나 증상으로 미루어 中風, 肝風症, 肝陽症, 項強症, 眩暈症 등에서 찾아볼 수 있으며, 情志損傷, 飲食失節, 內傷虛損 등에 의해 項強, 頭痛, 不眠, 面赤, 頭重, 眩暈, 胸悶, 耳鳴, 眼昏, 心悸, 健忘 등의 증상을 보인다. 辨證類型으로는 心火亢炎, 肝陽上亢, 肝風內動, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛 등이 제시되고 平肝潛陽, 順氣導痰, 清熱化痰, 補氣血 등의 치법이 활용되고 있다²¹⁻²³.

근래 고혈압의 한의학적 치료방제에 대해 全⁶)은 分心氣飲을, 崔⁷)는 疎風湯을, 申⁸)은 加味導赤散을, 李⁹)는 柴芩湯을, 朴¹⁰)은 加味除濕順氣湯을, 俞²⁴)는 加味鷄血藤湯을, 趙²⁵)는 導痰湯을, 金²⁶)은 加味防風通聖散을, 白²⁷)은 加味滋陰降火湯을, 曹²⁸)는 加味四物湯을 연구하여 항고혈압 효과에 대해 실험적으로 입증하였다.

天麻鉤藤飲은 《雜病證治新義》²⁹)에 최초로 수록된 이후 肝陽上亢의 대표방으로 “肝風內動, 頭痛眩暈, 耳鳴眼花, 振顛失眠, 半身不遂”를 치료한다고 하여 고혈압이나 뇌혈관 질환, 중추신경계의 장애 등에 응용되어 왔다^{30,31}). 肝陽上亢의 변증지표를 보면 主症은 耳鳴, 頭痛脹感, 面赤紅熱, 次症은 失眠多夢, 煩躁易怒, 頭重脚輕, 腰膝痠軟, 咽乾口燥이고 舌脈은 舌質紅, 脈弦細數이다. 天麻鉤藤飲加味方은 天麻鉤藤飲 本方(天麻, 梔子, 黃芩, 鈎鉤藤, 白茯苓, 石決明, 桑寄生, 杜仲, 牛膝, 益母草, 夜交藤)에 梔子, 白茯苓, 桑寄生, 益母草, 夜交藤을 去하고 龍骨, 牡蠣粉, 白何首烏, 夏枯草, 甘菊, 決明子, 天竺黃, 遠志, 石菖蒲를 加하여 安神, 平肝, 清熱化痰의 효능을 강화한 方으로 현재 대전대부속한방병원에서 肝陽上亢으로 인한 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 眼花, 突然한 口舌歪斜, 舌強, 語鈍, 手足重滯, 半身不遂, 高血壓, 子癇病에 응용하고 있다³¹).

이에 저자는 天麻鉤藤飲加味方(CGЕ)의 고혈압에 미치는 영향을 연구하기 위해 SDR에 DOCA-salt를 피하주사하여 고혈압을 유발시키고 정상군, 대조군, CGЕ 투여군으로 분류하여 8주간

실험을 진행한 후 세포독성 및 간독성, 체중 및 장기 무게, 혈압, 심박수 변화, 항산화능, ACE 저해능, 혈장내 aldosterone, catecholamine, 전해질 및 BUN, creatinine을 측정하였다.

먼저 간독성 평가를 위하여 aspartate aminotransferase(AST)와 alanine aminotransferase(ALT)를 측정하였다. Aminotransferase는 어떤 조직에도 존재하는 효소로 세포내 활성치가 혈청내 효소 활성치보다 크다. 따라서 조직에 장애가 생기면 혈중으로 효소가 유출하여 혈청 효소활성은 증가한다. 그러나 효소의 분자량이 약 100 kDa으로 크기 때문에 장애를 받은 세포에서 혈류중으로 이행하는데는 해부학적으로 제약을 받는다. 그러므로 조직에 농도가 현저하게 높고 혈중으로 유출하기 쉬운 구조를 갖춘 심근, 간, 근육, 혈구 등에 장애가 있을 때만 증가한다. 간에는 효소 함량이 많을 뿐만 아니라 해부학적으로도 효소의 혈중 유출이 용이하기 때문에 혈청 AST, ALT는 간장애의 예민한 지표로 활용될 수 있다³²). 8주간의 CGЕ 투여에 의한 AST, ALT의 변화를 비교한 결과 AST는 정상군이 88.2 ± 1.9 IU/ℓ, 대조군이 101.8 ± 6.9 IU/ℓ, CGЕ 투여군이 94.8 ± 4.1 IU/ℓ로 나타났고 ALT는 정상군이 48.0 ± 6.2 IU/ℓ, 대조군이 57.0 ± 12.8 IU/ℓ, CGЕ 투여군이 46.0±6.5 IU/ℓ로 나타나 모든 군에서 정상범위로 CGЕ에 의한 간독성은 없는 것으로 사료된다.

CGЕ의 항산화능을 알아보기 위해 CGЕ 농도별 DPPH 소거능과 ROS의 생성량을 측정하였다. DPPH는 그 자체가 매우 안정한 free radical로서 517 nm에서 특징적인 광 흡수성을 나타내는 보라색 화합물이다. 이 radical은 알코올 등의 유기용매에서 매우 안정하며, 특히 여러 가지 항산화 기전 중 proton-radical scavenger에 의하여 탈색되기 때문에 항산화 활성을 육안적으로도 쉽게 관찰 할 수 있는 장점이 있다. 일반적으로 반응성이 강한 DPPH radical은 항산화제로부터 전자 혹은 수소원자를 얻음으로써 안정한 형태의 생성물인 DPPH-H로 전환하는 것으로 알려져 있다³³). CGЕ에 의한 DPPH 소거능을 측정한 결과 농도 의존적으로 증가를 보였고 ROS의 생성량이 농도 의존적으로 감소하였다. 이를 통해 CGЕ가 산화스트레스에 대해 항산화제로 작용하여 혈관내피세포 손상에 의한 동맥경화의 진행 및 혈관확장인자인 NO의 작용력 감소를 억제할 것으로 사료된다.

ACE는 불활성형인 angiotensin I의 말단에 존재하는 His-Leu를 절단하여 angiotensin II를 생성하고 혈압을 확장시키는 bradykinin을 불활성화시키는 효소이다. ACE의 작용을 저해하면 angiotensin II의 생성저해, aldosterone 분비감소, 혈관확장제인 bradykinin의 증가 등의 과정을 통해 신장혈관을 확장시켜 sodium의 배설을 촉진함으로써 혈압을 감소시킬 수 있다³⁴). CGЕ의 ACE 저해능을 측정한 결과 농도 의존적으로 저해 효과의 증가를 보여 CGЕ가 ACE의 작용을 억제함으로써 고혈압 치료에 유효할 것으로 사료된다.

DOCA-salt 고혈압 쥐의 혈압 및 심박수를 측정한 결과 혈압은 정상군이 129.1 ± 1.2 mmHg, 대조군이 175.2 ± 5.4 mmHg, CGЕ 투여군이 152.2 ± 3.0 mmHg로 측정되어 정상군에 비해 대조군은 유의성 있는(p<0.001) 증가를 보였고 대조군에 비해 CGЕ 투여군은 유의성 있는(p<0.01) 감소를 보였다. 심박수는 정상군

은 336.1 ± 7.1 times/min인데 비해 대조군은 419 ± 36.3 times/min으로 측정되어 대조군이 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 366.0 ± 19.8 times/min으로 측정되어 대조군에 비해 CGE 투여군은 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소를 보여서 이를 통해 CGE가 혈압을 강하시키고 심박수를 저하시키는 효과가 있음을 알 수 있다.

Renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장 내 aldosterone 수치를 비교하였다. 혈장 성분 분석 결과 aldosterone의 농도는 정상군이 44.1 ± 9.9 pg/ml, 대조군이 117.2 ± 24.2 pg/ml로 대조군에 유의성 있는 ($p < 0.001$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 55.2 ± 18.5 pg/ml로 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 보였다. 이는 CGE가 renin-angiotensin계에 의한 aldosterone의 분비를 억제함으로써 혈장량 증가에 의한 고혈압에 효과적일 것으로 사료된다.

심박관계에 작용하는 부신수질 hormone의 분비 및 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장 내 catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량을 측정하였다. Dopamine의 농도는 정상군이 102.5 ± 0.9 pg/ml, 대조군은 165.2 ± 29.2 pg/ml로 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었고 CGE 투여군은 123.5 ± 8.1 pg/ml로 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소를 보였다. Norepinephrine의 농도는 정상군이 415.8 ± 2.5 pg/ml, 대조군이 511.2 ± 32.9 pg/ml로 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 465.2 ± 64.1 pg/ml로 나타나 대조군에 비해 감소를 보였으나 유의성은 없었다. Epinephrine의 농도는 정상군이 2640.5 ± 159.5 pg/ml, 대조군이 4772.2 ± 267.5 pg/ml로 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($p < 0.001$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 3275.8 ± 46.3 pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 보였다. Dopamine, epinephrine의 유의성 있는 감소와 비록 유의성은 없으나 norepinephrine에서 감소효과를 보였으며, 이를 통해 CGE가 교감신경계를 안정시키면서 심근에 존재하는 β_1 -receptor의 흥분을 억제하여 심근수축과 심박출량을 감소시키며, 혈관의 α -receptor에 대한 흥분 또한 억제하여 혈관수축을 감소시킴으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

혈중 전해질의 양을 측정하였는데, sodium의 농도는 정상군이 140.1 ± 0.8 mEq/l, 대조군이 150.1 ± 1.0 mEq/l로 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($P < 0.05$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 145.4 ± 2.3 mEq/l로 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다. Potassium의 농도는 정상군이 4.9 ± 0.3 mEq/l, 대조군이 5.8 ± 0.2 mEq/l로 나타나 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 5.2 ± 0.1 mEq/l로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소를 보였다. Chloride의 농도는 정상군이 95.6 ± 1.1 mEq/l, 대조군이 104.3 ± 0.5 mEq/l로 나타나 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($p < 0.001$) 증가를 보였고 CGE 투여군은 99.6 ± 0.9 mEq/l로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 보였다. Calcium의 농도는 정상군이 1.33 ± 0.02 mEq/l, 대조군이 0.99

± 0.11 mEq/l로 나타나 정상군에 비해 대조군에서 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소를 보였고 CGE 투여군은 1.23 ± 0.03 mEq/l로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 보였다. 혈중 전해질측정에서 CGE는 sodium억제에 의한 강압기전에 뚜렷한 효과를 보이지는 못했으나 calcium의 혈관내피세포로의 유입을 효과적으로 억제하는 것으로 나타났고 이를 통해 혈관내피세포 내 calcium침착에 의한 평활근 긴장도의 증가를 억제함으로써 혈압강하에 효과가 있을 것으로 사료된다.

이상의 실험 결과를 종합해보면 hFCs와 간에 대한 독성검사를 통해 안전성을 확인하였고 유의성 있는 DPPH 소거능과 ROS 생성량 감소를 통해 항산화능력을 입증하여 고혈압에 예방효과가 있을 것으로 사료된다. CGE는 유의성 있는 혈압강하 효과를 나타내었는데 혈중 aldosterone농도를 감소시키고 ACE를 저해하므로써 체액성조절 및 dopamine, epinephrine 감소를 통한 교감신경 억제 작용이 혈압 상승을 억제한 것으로 사료되며 이후에도 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

天麻鉤藤飲加味方(CGЕ)의 항고혈압 효과를 연구하기 위하여 CGE 농도별로 DPPH 소거능과 ROS 생성량, ACE 저해능을 측정하고 혈압 및 심박수, 혈중 aldosterone, catecholamine, 전해질을 측정하여 비교분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

天麻鉤藤飲加味方は 세포독성 및 간에 대한 독성검사 상 안전한 것으로 나타났다. 天麻鉤藤飲加味方は 농도 의존적으로 항산화 작용을 나타냈으며, ACE를 저해시켰다. 天麻鉤藤飲加味方は 유의성 있게 혈압 및 심박수를 감소시켰다. 天麻鉤藤飲加味方は 유의성 있게 혈중 aldosterone 농도를 감소시켰다. 天麻鉤藤飲加味方は 유의성 있게 혈중 dopamine과 epinephrine 농도를 감소시켰다. 天麻鉤藤飲加味方は 유의성 있게 혈중 potassium과 chloride의 농도를 감소시키고 calcium의 농도는 증가시켰다.

이상으로 天麻鉤藤飲加味方は 항산화능과 항고혈압 효과가 있는 것으로 사료되며 고혈압에 대한 예방 및 치료에 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. 全國韓醫科大學心系內科學教室 편. 心系內科學. 서울, 군자출판사, pp 189-201, 2006.
2. 이영우. 순환기학. 서울, 일조각, p 193, 2001.
3. J.N.C. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, December, 2003.
4. 강병철 외. 머크메뉴얼. 서울, 한우리, pp 1746-1749, 2002.
5. 屈松白 외. 實用中醫心心血管病學. 北京, 科學技術文獻出版社, pp 347-354, 1993.
6. 전연이. 分心氣飲이 고혈압 백서와 인간유래 혈관내피세포주 (ECV 304)에 미치는 영향에 대한 연구. 대한한방내과학회지

- 26(1):182-198, 2005.
7. 최석진. 疎風湯이 고혈압과 동맥혈관에 미치는 영향. 19(6): 1622-1628, 2005.
 8. 신황수. 加味導赤散이 고혈압에 미치는 영향. 18(6):1710-1713, 2004.
 9. 이정수. 柴芩湯이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. 5(2):319-332, 1997.
 10. 박종광. 加味除濕順氣湯이 고지혈증을 유발시킨 고혈압 백서에서의 혈액학적 변화에 미치는 영향. 15(1):19-31, 2005.
 11. 대전대학교 한방병원. 한방병원 처방집. 대전, 한국출판사, p 66, 2001.
 12. 박강서. 대사증후군의 고혈압 치료. 대한당뇨병학회, 7(1):37-44, 2006.
 13. 대한내과학회 해리슨 내과학 편집위원회 편. 해리슨 내과학 제 1 권. 서울, 도서출판 MIP, pp 1456-1461, 2003.
 14. 장남섭 외. 생리학. 서울, 수문사, pp 128-134, 2005.
 15. 김종설, 이방현. 고혈압의 이해와 치료. 서울, 고려의학, pp 8-10, 14-30, 141, 2002.
 16. 김종규. 생리학. 서울, 정문각, pp 46, 300-301, 2002.
 17. 이영우 외. 고혈압, 서울, 고려의학, pp 11-55, 2000.
 18. 서울대학교 의과대학 편. 내분비학, 서울, 서울대학교출판부, pp 199, 203-204, 2005.
 19. Cutler, J.A. Randomized Trials of Sodium Reduction, an overview Am J Clin Nutr 65(2):643-651, 1997.
 20. 임동건. 산화스트레스, 활성산소종과 산화질소. 대한중환자의학회지 19(2):81-85, 2004.
 21. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京, 人民衛生出版社, p 1530, 1981.
 22. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 上海, 商務印書館, p 150, 1977.
 23. 김지웅 외. 고혈압의 원인에 관한 문헌적 고찰. 대한한방내과학회지 21(5):739-774, 2000.
 24. 俞炳嶺. 加味鷄血藤湯이 高血壓에 미치는 影響. 대한한방내과학회지 25(4):52-64, 2004.
 25. 趙顯慶. 導痰湯이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 대한한방내과학회지 22(4):503-512, 2001.
 26. 金鐘沅. 加味防風通聖散이 高cholesterol 식이 白鼠의 高血壓에 미치는 影響. 대한한방내과학회지 27(3):617-628, 2006.
 27. 白垺旻. 加味滋陰降火湯이 SHR의 血壓에 미치는 影響. 대한한방내과학회지 27(1):1-15, 2005.
 28. 曹奉鉉. 加味四物湯이 高血壓에 미치는 影響, 동의생리병리학회지 20(1):131-137, 2006.
 29. 許占民 外. 證의대사전(方劑分冊). 북경, 인민위생출판사, p 76, 1980.
 30. 정대영. 天麻鉤藤飲의 항간질성 효과에 대한 실험적 연구. 대한한방내과학회지 18(2):65-81, 1997.
 31. 강익현. 天麻鉤藤飲이 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향, 대한한방내과학회지 19(2):107-124, 1998.
 32. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일. 서울, 의학문화사, pp 102-105, 334-337, 609-612, 2003.
 33. 강순아. 당귀와 황기의 배합 변화가 DPPH 자유기 소거에 미치는 영향 연구. 대한본초학회지 21(1):17-24, 2006.
 34. Oh, S.J. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of the K-casein fragments hydrolyzated by chymosin, pepsin, and trypsin. Fractionation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from soybean paste, Korean J food Sci Technol 27: 230-234, 1997.