

# 玄蓼丹蓼飲이 Monocrotaline으로 유발된 고혈압 흰쥐에 미치는 영향

강철식 · 전상윤\* · 홍 석

동신대학교 한의과대학 내과학교실

## Effect of Hyeonsamdansameum on Hypertensive Rat Induced Monocrotaline

Cheol Sik Kang, Sang Yun Jeon\*, Seok Hong

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

This experiment was performed to investigate the effects of Hyeonsamdansameum(HDE) on hypertension. For the study of HDE, we had divided Sprague-Dawley rats to three groups-normal, control, HDE. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline(50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline(50 mg/kg) and orally administered with HDE extract for 4 weeks(once a day, 208 mg/kg). Then we measured blood pressure, heart rate, on the plasma aldosterone, catecholamine, electrolyte, uric acid, BUN, creatinine, and observed the lung, cardiac muscle, liver, etc. The results of these were as follows: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) scavenging activity and superoxide dismutase(SOD) - like activity were increased, reactive oxygen species (ROS) was decreased. Angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitory activity was increased in a concentration - dependent by HDE. HDE significantly increased body weight in monocrotaline hypertensive rat, so supported nearly normal group. HDE significantly decreased blood pressure and heart rate in monocrotaline hypertensive rat. HDE significantly decreased aldosterone in adrenocortical hormones. HDE significantly decreased dopamine, norepinephrine, epinephrine. Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> were intended to decrease, K<sup>+</sup> was decreased significantly by HDE. Uric acid, BUN were significantly decreased and creatinine was intended to decrease by HDE. HDE inhibited lung, liver and heart injury connected with hypertension. These results suggest that HDE is usefully applied in treatment and prevention of hypertension.

Key words : Hyeonsamdansameum(HDE), monocrotaline, hypertension

### 서 론

우리나라는 국민 생활수준의 향상과 식생활의 변화, 의료 기술의 발달로 질병의 양상이 크게 변화하여 만성 퇴행성 질환이 주요 건강 문제로 부각되었다. 특히 고혈압은 1970년대 이후 우리나라 10대 사인 중 하나로 대표적인 만성질환이며, 2006년 통계청 조사에 의하면 전체 사망원인 중 9위로 나타났다<sup>1,2)</sup>.

특히, 고혈압은 자각 증상이 거의 없으므로 혈압을 측정하지 않으면 진단되지 않고 진단되더라도 환자 자신이 치료의 필요성

을 느끼지 않는 경우가 대부분이다<sup>3)</sup>.

“오”의 보고에 의하면 고혈압 전 단계에서 방치되어 고혈압이 발생되는 확률이 90% 이상임이 증명되었고, 또한 고혈압은 뇌졸중, 고혈압성 심부전, 관상동맥 질환 및 요독증 등 치명적 합병증을 일으킬 수 있어 적극적인 관리 및 치료가 요구된다<sup>4)</sup>.

한의학에서는 고혈압에 해당하는 원인으로는 心火亢炎, 肝陽上亢, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛, 氣血虧耗 등을 들 수 있으며, 주로 淸熱瀉火, 平肝潛陽熄風, 補益陰陽, 消痰除濕, 補益氣血 등의 治法으로 접근하여 왔다<sup>5,6)</sup>.

최근 고혈압 치료에 대한 실험적 연구로는 배<sup>7)</sup>의 疎風補心湯, 손<sup>8)</sup>의 黃連解毒湯 合 六味地黃湯, 김<sup>9)</sup>의 加味防風通聖散, 전<sup>10)</sup>의 分心氣飲, 김<sup>11)</sup>의 地黃飲子 등이 있으며, 최근에는 임상에서

\* 교신저자 : 전상윤, 전북 광주시 남구 월산동 337-12 동신대 광주한방병원

· E-mail : jaw111@hanmail.net, · Tel : 062-350-7114

· 접수 : 2008/09/10 · 수정 : 2008/09/14 · 채택 : 2008/09/17

다용되는 고혈압 처방의 기전에 대한 연구와 더불어 이를 바탕으로 새로운 치료 처방을 개발하려는 노력이 이루어지고 있다.

玄蔘丹蔘飲<sup>12)</sup>은 化痰行血化瘀, 清熱平肝利水하는 처방으로 고혈압뿐만 아니라 중풍, 심혈관 질환 환자의 치료를 목표로 사용되어 온 처방이다.

이에 저자는 monocrotaline으로 유발된 고혈압 병태모형을 통하여 玄蔘丹蔘飲이 혈압 관여 인자들에게 어떤 변화를 주는지 살펴보고자 DPPH 소거능, SOD 유사활성, ROS 활성 측정으로 항산화 활성을 측정 하였고 ACE 저해능, 혈압 및 심박수, 혈장 내 aldosterone과 catecholamine 함량, 전해질 농도와 신장 기능 변화를 측정하고, 폐, 심장, 간 의 장기들에 대한 조직학적 관찰 등을 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 실 험

### 1. 재료

#### 1) 약재

본 실험에 사용한 玄蔘丹蔘飲 (Hyeonsamdansameum, HDE)의 구성 약물은 동신대학교 부속한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였다. 약물 구성은 다음과 같다(Table 1).

#### 2) 동물 및 사료

본 실험에 사용된 쥐는 7주령, 체중 200-220 g의 雄性 SD rat (Sprague-Dawley Rat, 대한바이오링크, 충주, Korea)으로 실험 당일까지 고형사료 (슈퍼피드, 강원도, Korea)를 자유 식이하면서 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. 사료 조성 내용과 분량은 다음과 같다(Table 2).

#### 3) 시약 및 기기

##### (1) 시약

Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A; Sigma Co., USA), RPMI 1640 (Sigma Co., USA), Collagenase A (BM, USA), DNase type I (Sigma. Co., USA), Penicillin (Sigma. Co., USA), Pyrogallol (Sigma. Co., USA), Streptomycin (Sigma. Co., USA), Monocrotaline(Monocrotaline; Sigma., USA), Amphotericin B (Sigma. Co., USA), Trypsin (invitrogen., USA), Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA; Sigma., USA), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT; Sigma., USA), Dimethyl sulfoxide (DMSO; Sowa chemical., Japan), 3.8% Sodium citrate (Sigma Co., USA), 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH; Sigma Co., USA), Angiotensin converting enzyme (ACE, Sigma Co., USA), Hippuryl-his-leu acetate (Sigma Co., USA), 5-(and-6)-chloromethyl-2',7'-dichloro dihydrofluorescein diacetate acetyler (CM- H<sub>2</sub>DCFDA; invitrogen Co., USA), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Dongyang Chem., Korea), ethyl acetate (Junsei, Japan), Potassium phosphate monobasic (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; Yakuri, Japan),

Bovine serum albumin (BSA; Sigma, USA), 등을 사용하였고, 이 밖에 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

##### (2) 기기

본 연구에 사용된 기기는 accoutered GC (Roche, Germany), ice-maker (Vision, Korea), serum separator (녹십자, Korea), Minos-ST (Cobas Co., France), centrifuge (Beckman Co., USA), rotary vacuum evaporator (Büchi 461, Switzerland), deep freezer (Sanyo Co., Japan), freeze dryer (Eyela Co., Japan), autoclave (Hirayama, Japan), ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics Co., USA), ELISA reader (Molecular device., USA), roller Mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), 환약 약탕기 (DWP-1800T, 대웅, Korea), spectrophotometer (UV-2450, Shimazu, Japan), fluorescence activated cell sorter (FACS, Beckman Co., USA), non invasive blood pressure system (CODA6, Kent, USA), balance (Cass, korea), 생화학기기 (AU400, Olimpus, Japan), 전해질 측정기 (NOVA5, Japan), 감마 카운터기 (Wizard 1470, Finland) 등을 사용하였다.

Table 1. The Prescription of Hyeonsamdansameum (HDE)

Herbal name	Scientific Term	Volume (g)
玄 蔘	<i>Scrophulariae Radix</i>	5
枸 杞 子	<i>Lycii Fructus</i>	5
杜 冲	<i>Eucommia ulmoides</i>	5
桑 寄 生	<i>Loranthus parasticus</i>	5
牛 膝	<i>Achyranthes japonica</i>	5
車 前 子	<i>Plantago asiatica</i>	5
何 首 烏	<i>Polygonum multiflorum</i>	7.5
丹 蔘	<i>Salviae miltiorrhizae Radix</i>	7.5
釣 鈎 藤	<i>Uncariae ramulus et Uncus</i>	6
石 決 明	<i>Cassia obtusifolia</i>	6
半 夏	<i>Pinellia ternata</i>	5
白 朮	<i>Atractylodes japonica</i>	5
陳 皮	<i>Citrus unshiu</i>	5
白 茯 苓	<i>Poria</i>	7.5
瓜 蒞 仁	<i>Trichosanthes Maximocz</i>	7.5
Total amount		87

Table 2. Composition of Basal Diet

Ingredient	Content
Crude Protein	22.1% 이상
Crude Fat	3.5% 이상
Crude Fiber	5.0% 이하
Crude Ash	8.0% 이하
Calcium	0.6% 이상
Phosphorus	0.4% 이상

### 2. 방법

#### 1) 약물 추출

시료 추출 방법은 HDE 2첩을 환약 약탕기에 넣고, 정제수 1500 ml와와 같이 혼합하여 3 시간 열탕하여 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 HDE를 분리한 후, 다시 동결 건조기에서 24 시간 동결 건조하여 분말 29 g을 얻었으며, 얻어진 분말은 초저온 냉동고 (-80℃)에서 보관하면서, 실험에 따라 필요한 농도로 증류수에 희석하여 사용

하였다.

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 5 분간 원심분리 하였다. 이 tube에 RPMI 1640 {containing collagenase A (5 mg/ml, BM, Indianapolis, IN, USA)와 DNase type I (0.15 mg/ml, Sigma. Co., USA), antibiotics (penicillinm 104 U/ml, streptomycin 10 mg/ml, amphotericin B 25 µg/ml)}를 넣고 37°C CO<sub>2</sub> 배양기에서 hFCs를 2 시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5% trypsin-0.2% EDTA를 첨가하여 30 분간 배양하고, 인산완충생리 식염수 (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 부착 세포를 RPMI 1640-10% FBS 배양액에서 배양하였다.

(2) Cell viability 측정

세포독성 측정은 MTT assay로 하였다. 배양한 human fibroblast cells를 96 well plate에 2×10<sup>5</sup> cell 씩 분주한 후 배양하고, 24 시간 후 HDE를 500, 250, 125, 62.5, 31.25 µg/ml 농도로 투여하였다. 다시 48 시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution (0.5 mg/ml) 100 µl 씩 첨가하여 4 시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을 제거하고 각 well에 100 µl의 DMSO를 첨가하여 37°C CO<sub>2</sub> 배양기에서 30 분 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 mmol DPPH/EtOH 450 에 HDE를 1000, 500, 250, 125, 62.5 µg/ml 농도로 희석하여 50 µl씩 첨가한 후 37°C에서 30 분간 반응시켰다. 이를 흡광도 517 nm에서 측정하여 아래의 방법으로 계산하였다.

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

② Superoxide dismutase (SOD) 유사활성 측정

HDE 0.2 ml에 tris-HCl buffer(pH 8.5) 2.6 ml과 7.2 mmol pyrogallol 0.2 ml를 가하여 25°C에서 10 분 반응 후 1 N HCl 0.1 ml로 반응 정지시켰다. 반응액을 420nm에서 흡광도를 측정하고 buffer를 첨가한 것을 대조군으로 하여 아래와 같이 저해율을 측정하였다.

$$\text{SOD 유사활성 (\%)} = 100 - \left\{ \left( \frac{\text{HDE 투여군의 흡광도}}{\text{buffer 첨가군의 흡광도}} \right) \times 100 \right\}$$

③ Reactive Oxygen Species (ROS) 활성 측정

Bovine endothelial cells (CPAE) 내에서 생성된 ROS를 측정하기 위하여 24 well plate의 각 well에 5×10<sup>5</sup> cells씩을 분주하고,

50 uM의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 처리한 후 HDE 100, 50 µg/ml을 처리하고, 37°C, CO<sub>2</sub> 배양기에서 48 시간 동안 배양하였다. 배양 종료 후 5-(and-6)-chromomethyl-2',7'-dichloro dihydrofluorescein diacetate, acetylyester 50 mmol을 처리하여 5 분간 배양한 후, 2회 수세하였다. 이를 유세포 형광분석기로 세포내 형광 ROS를 측정하였으며, 대조군은 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>만 처리하였다.

(4) Angiotensin converting enzyme (ACE) 저해능 측정

Cushman과 Cheung의 방법<sup>13)</sup>으로 측정하였다. 각 농도 (1000, 500, 250, 125, 62.5 µg/ml)의 HDE 10 µl, 기질 Hip-His-Leu 110 µl, 그리고 ACE 용액 30 µl을 혼합하여 37°C에서 60 분 동안 반응시킨 후 1 M HCl 110 µl를 넣어 반응을 정지시켰다. 이 반응액에 1 ml의 ethyl acetate를 넣고 교반 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 얻은 상층액 750 µl를 95°C에서 10분 동안 건조하여 용매를 완전히 제거하고, 1 ml의 증류수로 용해시켜 228 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군은 시료 대신 증류수를 혼합시켰다.

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

3) In vivo

(1) Monocrotaline에 의한 고혈압 유발

Sprague-Dawley rat을 무작위로 6 마리씩 나누어 정상군 (Normal), 대조군(Control) 그리고 실험군 (HDE)으로 설정하였다. 대조군과 HDE 투여군은 monocrotaline 50 mg/kg을 피하 주사 하였고, 실험군은 monocrotaline 주입 후 HDE를 성인 기준 하루 두 칩 분량 (208 mg/kg)으로 4주 동안 매일 경구 투여하였다. 정상군과 대조군은 음용수를 HDE 투여군과 같이 매일 경구 투여하였다.

(2) 체중 및 장기 무게 측정

① 체중 측정

체중은 실험 종료 하루 전에 전자저울을 이용하여 측정하였다.

② 장기 무게 측정

폐, 심장, 간은 ether로 마취 후 채혈한 다음에 적출하여 지방과 다른 조직들과 수분을 제거한 후 무게를 측정하여 체중에 대한 무게를 나타내었다.

(3) 혈압 및 심박수 측정

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

(4) 채혈 및 혈장 분리

HDE의 투여 종료 후, 정상군과 대조군, 실험군 모두 12 시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음 심장에서 12 ml 이상의 혈액을 취하여 5 ml을 15 ml conical tube에 넣어 6,500 rpm에 15 분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 혈액 중 나머지 혈액 중 6 ml은 EDTA 첨가 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다.

(5) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학기기를 이용하여 AST, ALT, BUN, creatinine, uric acid를 측정하였고, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>의 측정은 전해질

측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵 의학적 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

(6) Hematoxyline & Eosin 염색 관찰

각 실험군 별로 적출한 폐, 심장, 간을 10% 중성 포르말린에 48 시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12 시간 수세하여 조직 내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60%에서부터 100% 알코올에 이르기까지 농도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 불력을 제작하였다. 제작된 블록은 박절기 (microtome)를 이용하여 3~4 μm 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 함수 과정을 거친 다음 hematoxyline 과 eosin (H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경 상에서 관찰 및 사진 촬영 하였다.

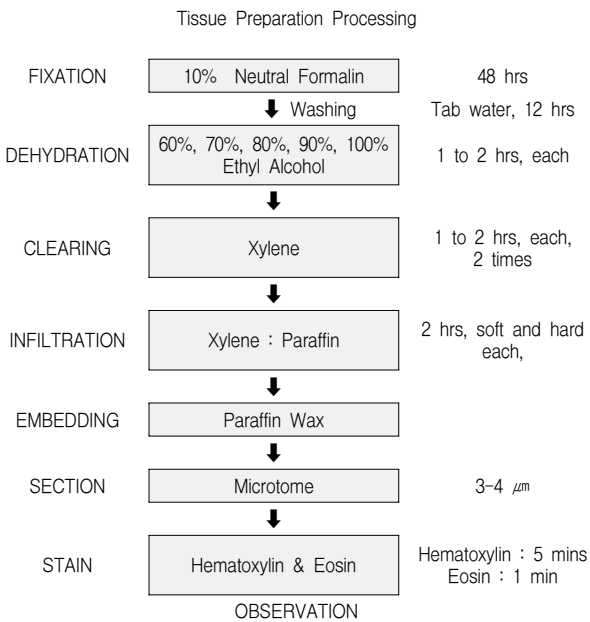


Fig. 1. Experiment method

4) 통계 처리

본 실험에서 얻은 결과를 ANOVA multi t-test (JAVA, Bonferroni Ver 1.1)로 분석하여 p값을 구하였다. 각 실험군을 대조군 및 정상군과 비교하여 p<0.05 일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

1. 독성 검사

1) 세포 독성 평가

hFCs에 대한 세포독성을 관찰한 결과, 대조군의 세포생존율이 100 ± 0.6 (%)인데 비하여, HDE 투여군 500, 250, 125, 62.5, 31.25 (μg/ml)의 농도에서는 각각 81.6 ± 3.3, 90.4 ± 0.8, 91.4 ± 0.3, 94.3 ± 0.6, 100.60 ± 0.7 (%)로 나타났다(Fig. 2).

2) 간 독성 평가

간 기능 측정의 지표 성분인 AST는 대조군이 228.4 ± 62.4 (I.U/I), 정상군이 116.0 ± 33.8 (I.U/I)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타냈다. HDE 투여군 에서는 135.0 ± 49.1 (I.U/I)로 감소하여 대조군에 비하여 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 감소를 나타내었다. ALT 측정에서는, 정상군, 대조군, HDE 투여군 에서 각각 58.3 ± 18.0 (I.U/I), 65.0 ± 15.7 (I.U/I), 52.0 ± 12.1 (I.U/I)로 큰 차이가 없었다(Fig. 3).

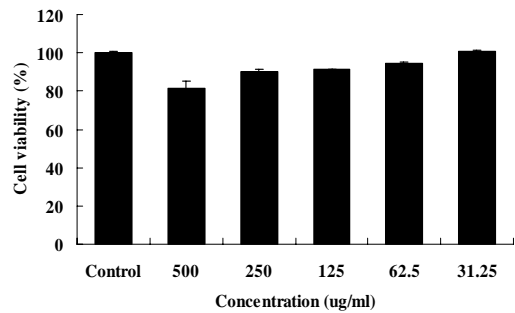


Fig. 2. Cytotoxicity of HDE on Human Fibroblast Cells (hFCs) Human fibroblast cells (hFCs) were treated with various concentration (500, 250, 125, 62.5, 31.25 μg/ml) of the HDE extract.

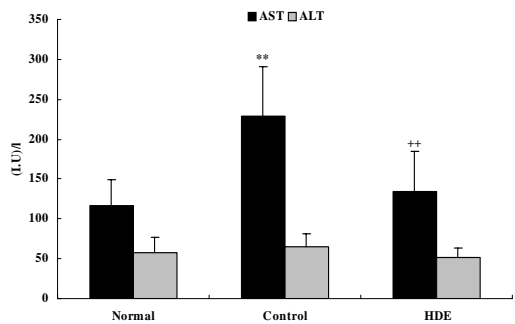


Fig. 3. Effect of HDE on the AST and ALT in monocrotaline-induced hypertensive ra.t The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE. Values represent the means ± SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. ++ : P <0.01 compared with control group.

2. In vitro

1) 항산화 활성에 미치는 영향

(1) DPPH 소거 활성에 미치는 영향

DPPH의 소거능은 62.5, 125, 250, 500, 1000 (μg/ml) 농도에 서 각각 22.1 ± 0.7, 43.1 ± 1.5, 53.31 ± 2.6, 66.9 ± 0.3, 80.8 ± 0.4 (%)의 소거 효과를 나타내었다(Fig. 4).

(2) SOD 유사활성에 미치는 영향

항산화 활성을 나타내는 pyrogallol을 이용하여 HDE의 항산화 활성을 측정한 결과, 62.5, 125, 250, 500, 1000 (μg/ml)의 농도에서 각각 12.2 ± 3.1, 19.5 ± 0.9, 31.1 ± 1.1, 47.9 ± 1.7, 56.2 ± 0.9 (%)의 항산화 활성 효과를 나타내었다(Fig. 5).

(3) ROS 활성에 미치는 영향

Fig. 6에서 보는 바와 같이 대조군에 비하여 HDE 투여군의

모든 실험 농도에서 ROS의 생성량이 감소하였으나 농도 의존적인 감소 현상으로는 보기 어려웠다(Fig. 6).

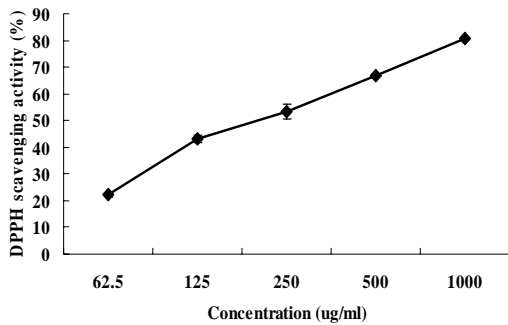


Fig. 4. Scavenging activity of HDE on DPPH free radical HDE was reacted with DPPH for 30 minutes at 37°C, and the absorbance at 517nm due to DPPH radical was determined. The results are the mean ± SD of three independent experiments.

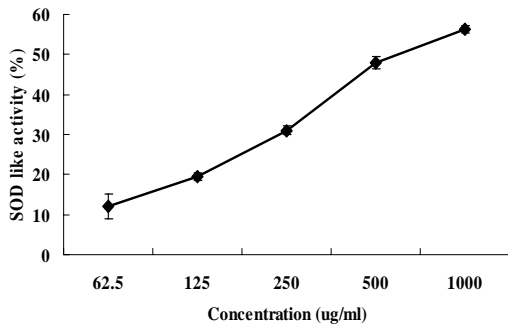


Fig. 5. Effect of HDE on SOD-like activity SOD-like activity of HDE in various concentration 62.5, 125, 250, 500, 1000 μg/ml. The results are the mean ± SD of three independent experiments.

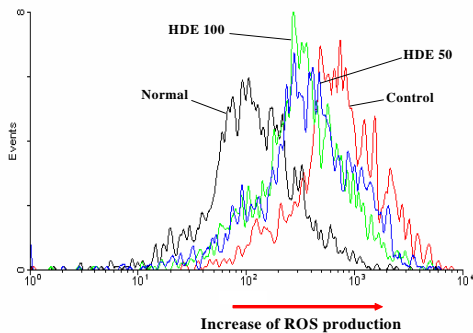


Fig. 6. The inhibitory effect of HDE on Reactive Oxygen Species CPAE cells were incubated with HDE for 48 hr at 37°C. The cells were stressed with hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) for 30min and were labeled with DCF-DA for 5min. Normal: CPAE cells, Control: CPAE cells and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HDE 100: CPAE cells and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HDE 100 μg/ml, HDE 50: CPAE cells and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and HDE 50 μg/ml.

2) ACE 저해능에 미치는 영향

62.5, 125, 250, 500, 1000 (μg/ml) 농도에서 각각 5.9 ± 1.8, 11.0 ± 1.4, 30.7 ± 1.6, 41.3 ± 2.7, 54.8 ± 4.4 (%)의 저해 효과를 나타내었다(Fig. 7).

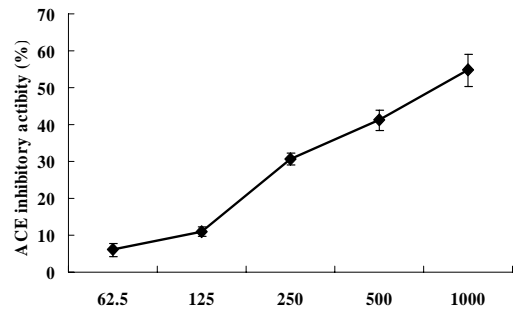


Fig. 7. The inhibitory activity on ACE of HDE Inhibitory activity on angiotensin converting enzyme of HDE in various concentration 62.5, 125, 250, 500, 1000 μg/ml. The results are the mean ± SD of three independent experiments.

3. In vivo

1) 체중 및 장기 무게에 미치는 영향

(1) 체중에 미치는 영향

대조군은 446.0 ± 22.5 (g), 정상군은 481.0 ± 21.0 (g)으로 나타나, 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 감소를 나타내었다. HDE 투여군은 477.2 ± 43.4 (g)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 (+ : P <0.05) 증가하여 정상군에 가까운 체중을 회복하였다(Fig. 8).

(2) 폐 무게에 미치는 영향

대조군이 8.7 ± 1.8 /body weight (BW) (mg/g), 정상군이 3.7 ± 0.2/ BW (mg/g)으로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\*\*) : P <0.001) 증가를 나타내었다. 반면 HDE 투여군은 5.1 ± 0.4/ BW (mg/g)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 (\*\*\*) : P <0.001) 감소하였다(Fig. 9).

(3) 심장 무게에 미치는 영향

대조군이 3.5 ± 0.2/ BW (mg/g), 정상군이 2.6 ± 0.1/ BW (mg/g)으로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. 반면 HDE 투여군은 2.9 ± 0.3/ BW (mg/g)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 (+ : P <0.05) 감소하여, 정상군에 가까운 심장 무게를 유지하였다(Fig. 10).

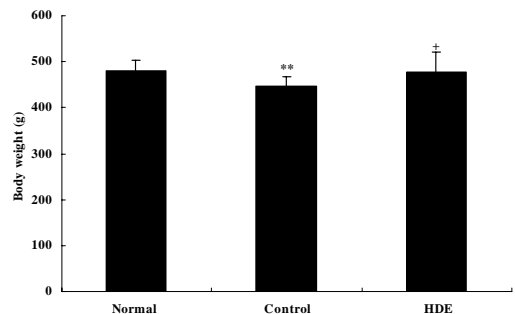


Fig. 8. Effect of HDE on the body weight in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE. Values represent the means ± SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. † : P <0.05 compared with control group.

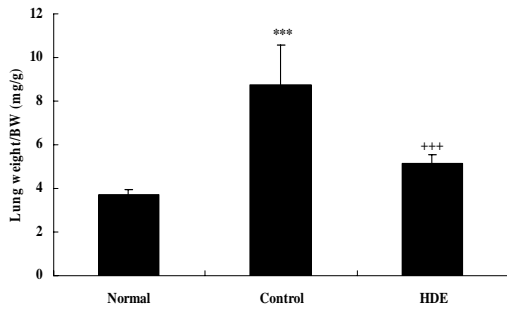


Fig. 9. Effect of HDE on the heart and kidney weight in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with Monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with Monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\*\* : P <0.001 compared with normal group. \*\*\* : P <0.001 compared with control group.

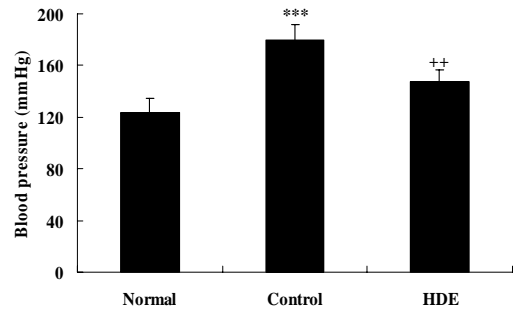


Fig. 11. Effect of HDE on the blood pressure in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\*\* : P <0.001 compared with normal group. \*\* : P <0.01 compared with control group.

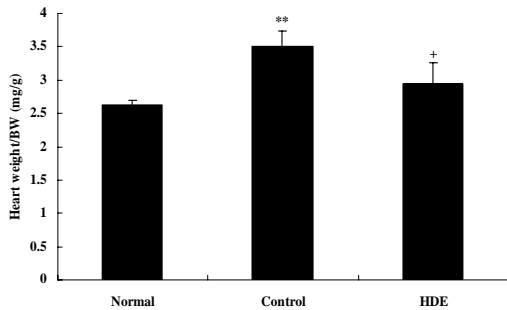


Fig. 10. Effect of HDE on the heart and kidney weight in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. + : P <0.05 compared with control group.

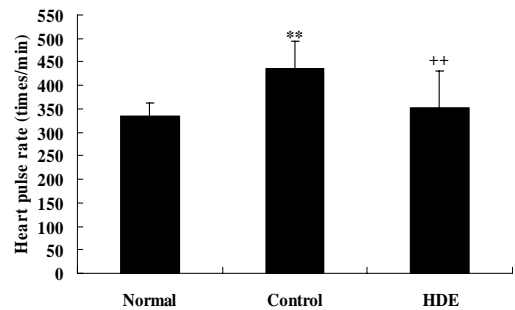


Fig. 12. Effect of HDE on the heart rate in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. \*\* : P <0.01 compared with control group.

2) 혈압에 미치는 영향

대조군은 180.1  $\pm$  11.9 (mmHg), 정상군은 123.5  $\pm$  10.7 (mmHg)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\*\*) : P <0.001) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 147.8  $\pm$  9.2 (mmHg)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 강압 효과를 나타내었다(Fig. 11).

3) 심박수에 미치는 영향

대조군은 436.6  $\pm$  57.6 (times/min), 정상군은 334.3  $\pm$  27.8 (times/min)로 나타나 정상군에 비하여 대조군이 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 351.4  $\pm$  80.1 (times/min)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 12).

4) Aldosterone 농도 변화에 미치는 영향

대조군은 200.6  $\pm$  37.3 (pg/ml), 정상군은 131.8  $\pm$  25.8 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 157.8  $\pm$  25.9 (pg/ml)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (+ : P <0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 13).

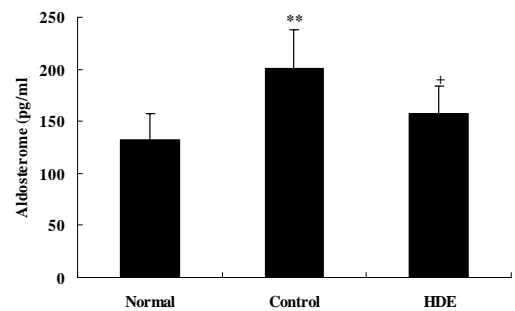


Fig. 13. Effect of HDE on the plasma aldosterone in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. + : P <0.05 compared with control group.

5) Catecholamine 함량 변화에 미치는 영향

(1) Dopamine 농도에 미치는 영향

대조군은 150.2  $\pm$  29.2 (pg/ml), 정상군은 109.9  $\pm$  3.5 (pg/

mℓ)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 124.0 ± 13.6 (pg/ml)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (+ : P <0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 14).

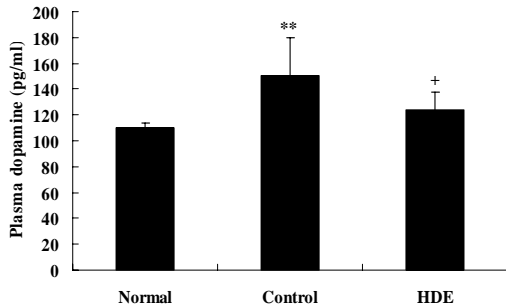


Fig. 14. Effect of HDE on the plasma dopamine in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means ± SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. + : P <0.05 compared with control group.

(2) Norepinephrine 농도에 미치는 영향

대조군은 388.7 ± 24.6 (pg/ml), 정상군은 312.7 ± 4.5 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 330.9 ± 23.6 (pg/ml)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (+ : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 15).

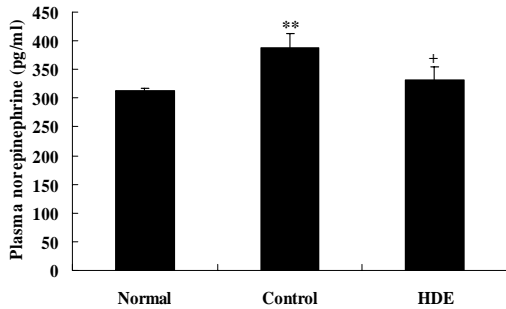


Fig. 15. Effect of HDE on the plasma norepinephrine in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means ± SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. + : P <0.05 compared with control group.

(3) Epinephrine 농도에 미치는 영향

대조군은 3434.9 ± 192.6 (pg/ml), 정상군은 1936.2 ± 65.3 (pg/ml)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\*\*) : P <0.001) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 2216.3 ± 214.2 (pg/ml)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 감소를 나타내었다(Fig. 16).

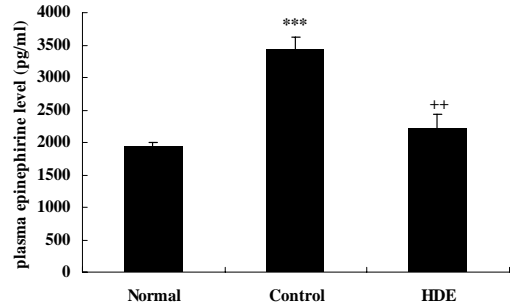


Fig. 16. Effect of HDE on the plasma epinephrine in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means ± SD of 6 rats. \*\*\* : P <0.001 compared with normal group. \*\* : P <0.01 compared with control group.

6) 전해질 변화에 미치는 영향

(1) Sodium (Na<sup>+</sup>) 변화에 미치는 영향

혈청 중의 sodium (Na<sup>+</sup>)의 농도에 미치는 영향을 측정된 결과, 대조군은 146.0 ± 2.9 (mEq/l), 정상군은 144.0 ± 0.0 (mEq/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 증가하였으나 유의성은 없었고. HDE 투여군 역시 143.8 ± 0.9 (mEq/l)로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 17).

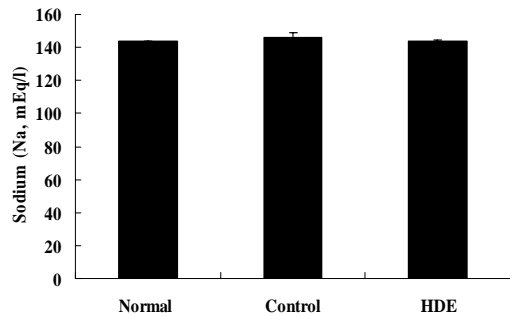


Fig. 17. Effect of HDE on the sodium (Na<sup>+</sup>) in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means ± SD of 6 rats.

(2) Chloride (Cl<sup>-</sup>) 변화에 미치는 영향

혈청 중의 chloride (Cl<sup>-</sup>) 농도를 측정된 결과, 대조군은 112.0 ± 3.0 (mEq/l), 정상군은 109.3 ± 0.6 (mEq/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 증가하였으나 유의성은 없었다. HDE 투여군 역시 110.8 ± 1.3 (mEq/l)로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 18).

(3) Potassium (K<sup>+</sup>) 변화에 미치는 영향

혈청 중의 potassium (K<sup>+</sup>) 농도를 측정된 결과, 대조군은 5.6 ± 0.9 (mEq/l), 정상군은 4.7 ± 0.3 (mEq/l)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은 4.9 ± 0.5 (mEq/l)로 나타나 대조군에 비하여

유의성 있는 (+ : P <0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 19).

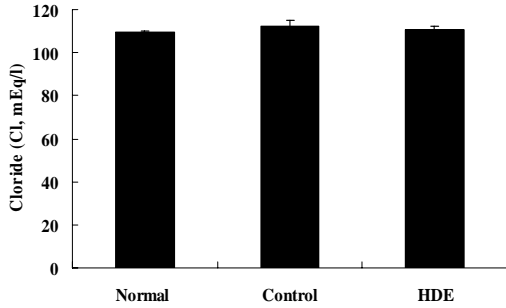


Fig. 18. Effect of HDE on the chloride(Cl) in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats.

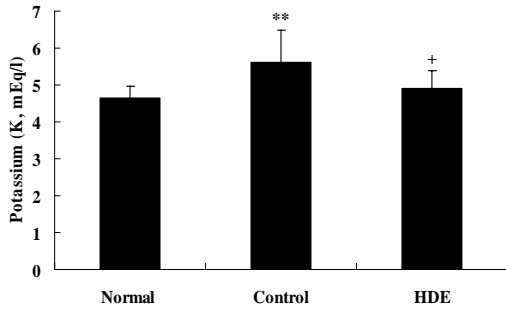


Fig. 19. Effect of HDE on the potassium (K<sup>+</sup>) in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. + : P <0.05 compared with control group.

7) 신장에 미치는 영향

(1) Uric acid 변화에 미치는 영향

혈청 중의 uric acid의 농도를 측정 한 결과, 대조군은  $2.9 \pm 0.3$  (mg/dl), 정상군은  $1.6 \pm 0.3$  (mg/dl)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\*\*) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은  $2.0 \pm 0.7$  (mg/dl)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (++) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 20).

(2) BUN 변화에 미치는 영향

혈청 중의 BUN 농도를 측정 한 결과, 대조군은  $23.7 \pm 2.0$  (mg/dl), 정상군은  $19.8 \pm 2.7$  (mg/dl)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\*\* : P <0.01) 증가를 나타내었다. HDE 투여군은  $19.9 \pm 3.8$  (mg/dl)로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 (+ : P <0.05) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 21).

(3) Creatinine 변화에 미치는 영향

혈청 중의 creatinine 농도를 측정 한 결과, 대조군은  $0.62 \pm 0.04$  (mg/dl), 정상군은  $0.53 \pm 0.05$  (mg/dl)로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (\* : P <0.05) 증가를 나타내었다.

HDE 투여군은  $0.55 \pm 0.05$  (mg/dl)로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 22).

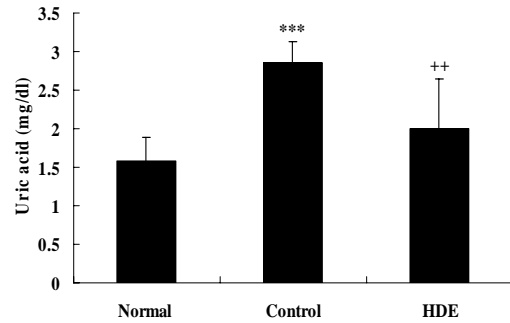


Fig. 20. Effect of HDE on the uric acid in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\*\* : P <0.001 compared with normal group. \*\* : P <0.01 compared with control group.

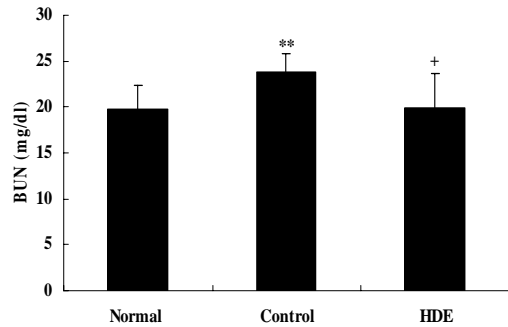


Fig. 21. Effect of HDE on the BUN in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \*\* : P <0.01 compared with normal group. + : P <0.05 compared with control group.

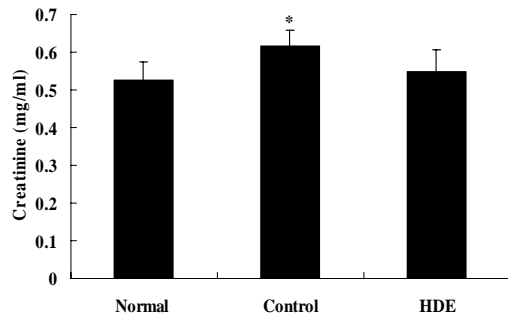


Fig. 22. Effect of HDE on the creatinine in monocrotaline - induced hypertensive rat. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The treatment group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500  $\mu$ l). Normal : Normal SD rat, Control : Monocrotaline, HDE : Monocrotaline and HDE Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. Values represent the means  $\pm$  SD of 6 rats. \* : P <0.05 compared with normal group.



8) 조직학적 변화에 미치는 영향

(1) 폐

폐의 세기관지와 연결한 동맥의 관찰에서 대조군은 정상군에 비하여 고혈압의 유발로 인해 동맥근 비대와 평활근 세포의 증식이 관찰 되었다. 반면, HDE 투여군에서는 대조군에 비하여 동맥근 비대가 감소된 것을 볼 수 있으며, 평활근 세포의 증식도 감소된 것으로 관찰되었다(Fig. 23).

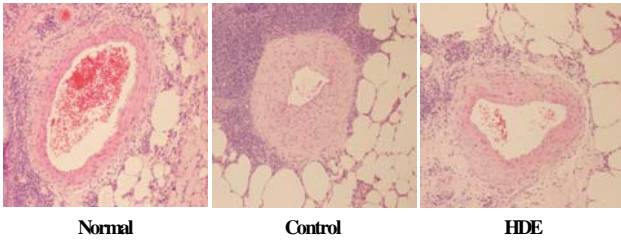


Fig. 23. Light-micrographic appearance of the pulmonary artery, × 100. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline (50 mg/kg). The HDE group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. HDE : Monocrotaline and HDE.

(2) 심장

심장은 좌심실의 가로로 배열된 심근 세포들을 중심으로 관찰한 결과, 대조군에서 윤반을 단위로 세포질에 강한 호산성 염색 소견인 eosinophilic band (E.P)가 특징적으로 나타났다. 반면 HDE 투여군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포의 수가 현저하게 줄어들었다(Fig. 24).

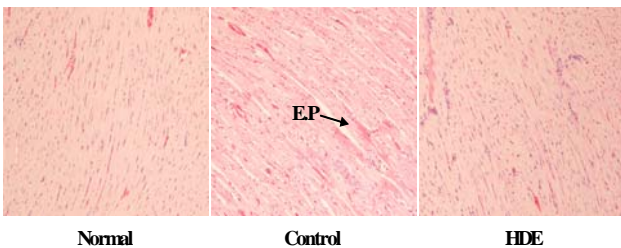


Fig. 24. Light micrographic appearance of the cardiac muscle, × 200. (E.P : Eosinophilic band) Eosinophilic band was observed in cardiac muscle fiber in control group. The control group was injected subcutaneous with monocrotaline ( 50 mg/kg). The HDE group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. HDE : Monocrotaline and HDE.

(3) 간

정상군에서 관찰된 간의 조직학적 소견으로는 중심 정맥 (central vein)을 중심으로 간세포들은 방사상으로 배열하고 있고, 문맥역 (portal area)을 중심으로 한 전형적인 간소엽 (hepatic lobule) 구조가 잘 관찰되었다. 대조군에서는 중심정맥 중심으로 소수의 지방질 축적에 의한 공포성 병변소견으로 경미한 지방간 소견과 중심 정맥 주변 동양혈관 (sinusoid)의 확장이 관찰되었다. HDE 투여군 에서는 지방변성 소견은 보이지 않았고, 중심정맥과 문맥역을 연결하는 소엽구조가 정상군과 유사하게 관찰되었다(Fig. 25).

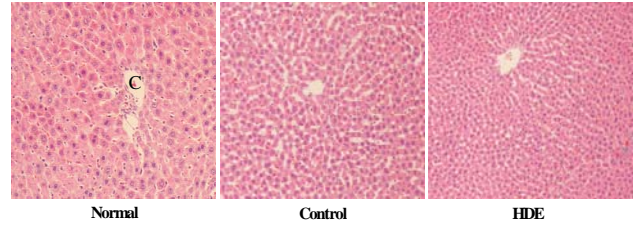


Fig. 25. Light micrographic observation of liver, H&E, × 200(C : Central vein). The control group was injected subcutaneous with monocrotaline ( 50 mg/kg). The HDE group was injected subcutaneous with monocrotaline and orally administered with HDE extract for 4 weeks (once a day, 208 mg/kg/ 500 μℓ). Normal : Normal SD rat. Control : Monocrotaline. HDE : Monocrotaline and HDE.

고 찰

고혈압은 생활수준이 향상되고 평균 수명이 연장되면서 그 빈도가 증가하는 성인병의 하나로, 40대 이후에 발생 빈도가 높아지고 우리나라 성인 인구 중 15%의 유병율을 나타내고 있다<sup>14)</sup>.

고혈압 환자의 약 1/3은 자신의 혈압이 높은 것을 자각하지 못하며 합병증에 따라 頭痛, 頭重, 耳鳴, 현기증, 피로감, 심계항진 등이 있을 수 있다. 가장 흔히 침범되는 장기로는 뇌혈관, 심장, 신장, 안저, 말초혈관 등이 있다<sup>15)</sup>.

2003년 미국 고혈압 합동위원회(Joint National Committee)가 제시한 7차 보고서<sup>16)</sup>에 따르면 정상 혈압은 수축기와 이완기 혈압이 각각 120/80 mmHg 미만인 경우를 말하고, 1단계 고혈압은 수축기압이 140-159 mmHg, 이완기압이 90-99 mmHg, 2단계 고혈압은 수축기압이 160 mmHg, 이완기압이 100 mmHg 이상인 경우를 말한다. 그리고 정상 혈압과 1단계 고혈압의 중간단계를 고혈압 전단계로 분류하였다.

고혈압 환자의 대부분을 차지하는 본태성 고혈압 원인에 대해서는 아직 완전히 규명하지 못하고 있으나 심박출량의 증가나 말초 혈관 저항의 증가에 의한 것으로 비만, 스트레스, 운동부족, 알코올섭취, 흡연, 식이 나트륨 및 칼슘 섭취량 등이 고혈압 발생과 관계가 있다고 여겨지며<sup>17)</sup>, 속발성 고혈압은 신 실질질환, 신혈관질환, 부신질환, 쿠싱 증후군, 갑상선 질환, 임신, 약제 등의 원인질환이 명확한 2차성 고혈압으로 전체 고혈압 환자의 10% 이내를 차지하고 있다<sup>16,18)</sup>.

고혈압의 발생기전에 대해서는 완전하게 밝혀지지는 않았지만 renin-angiotensin system(RAS)의 활성화에 의한 혈관 수축과 이에 따른 aldosterone 분비에 의한 혈장량 증가, 교감신경 활성화 증가에 의한 심박동수 및 심박출량 증가, 세포내 Na<sup>+</sup> 증가로 인한 말초혈관 평활근의 긴장도 증가 등의 기전이 제시되고 있다<sup>19-21)</sup>. 특히 dopamine, epinephrine, norepinephrine과 같은 catecholamine은 주로 심혈관계에 작용하여 체액량과 전해질 조절에 영향을 주어 혈관 수축을 촉진하고, renin의 분비에 간접적으로 관여하며 교감신경의 adrenergic β 수용체와 함께 심박출량을 증가시키고 긴장성 혈관 수축을 유발하여 혈압을 상승시키는 것으로 보고되고 있다<sup>22)</sup>.

고혈압 치료의 가장 대표적인 약물은 이뇨제, β-차단제, 혈관 이완제, 칼슘 길항제, ACE 억제제 등이 있고 한 가지 또는 복합적으로 사용된다. 그러나 이들 약물 치료법은 투약 시작 후 평

생을 지속해야 하고 장기적인 복용 부작용으로 인하여 치료 순응도가 점차 낮아진다. 예방적 치료 방법으로 stress의 완화, 식이요법에 의한 체중 감소, 규칙적인 유산소 운동, 저염식 및 금연 등의 비 약물 요법 및 생활 습관 개선 등의 필요성이 대두되고 있다<sup>22,23)</sup>.

한의학에서는 고혈압이란 직접적인 명칭이 없으나 나타나는 증상에 근거하면 특징적인 증상이 頭痛, 眩暈, 項強, 手足麻木 등으로 나타나므로 문헌에 나타난 頭風證, 眩暈證, 肝風證, 肝陽證, 項強證 등의 증상과 유사성을 찾을 수 있다. 病因으로는 肝陽上亢, 氣血虧虛, 腎精不足, 痰濕內阻, 瘀血內停 등을 들 수 있으며, 平肝潛陽熄風, 補益氣血, 滋補肝腎, 除濕祛痰, 活血通絡 등의 治法이 활용되고 있다<sup>24,25)</sup>.

본 실험에 사용된 玄蓼丹蓼飲<sup>12)</sup>은 『高血壓病』에 수록된 처방으로 化痰行血化瘀, 清熱平肝利水하는 효능을 가지고 있다. 그 구성을 살펴보면 半夏, 陳皮, 白茯苓, 瓜蒌仁은 理氣祛痰, 潤肺化痰하고 杜沖, 桑寄生, 牛膝은 補肝腎, 祛風濕하며 何首烏, 枸杞子는 補肝益腎養血하고, 鈞鈎藤, 石決明은 平肝潛陽熄風하며 玄蓼은 滋陰清熱, 丹蓼은 活血祛瘀, 車前子는 利水滲濕, 白朮은 補脾益胃, 燥濕和中하는 효능이 있다<sup>26)</sup>.

원래 고혈압을 유발시킨 물질인 monocrotaline(MCT)은 콩과에 속하는 식물 *Crotalaria spectabilis*에서 추출한 pyrrolizidine alkaloid(PA)계 약제로서 폐동맥의 내막손상, 간질성 부종, 감염, 출혈, 섬유화 등을 일으켜 폐동맥고혈압을 유발시키는 실험 연구에 이용되고 있다. MCT의 피하 주사로 유발된 폐동맥고혈압으로 인해 심장에서 우심실에 과부하가 걸려 우심실 비대를 유발한다. 간 대사에 의한 monocrotaline pyrrole로 전환되며, monocrotaline pyrrole은 DNA에 결합되어 DNA를 손상시키거나 microtubule과 결합하여 세포주기를 정지시키기도 하며, 간 문맥의 비대 및 간정맥 폐쇄증 등을 유발한다<sup>27-30)</sup>.

Monocrotaline에 관련된 최근의 연구로는 최<sup>31)</sup>의 monocrotaline으로 유발된 肝毒性에 미치는 解毒正氣湯 연구와 김<sup>32)</sup>의 고혈압 병태 모델에 미치는 地栢地黃丸加味の 영향 연구 등이 있다.

玄蓼丹蓼飲이 고혈압과 심혈관 질환에 사용되는 처방으로 이에 대한 실험적 연구는 아직 이루어지지 않고 있다. 이에 저자는 玄蓼丹蓼飲의 항고혈압 작용에 대해 알아보고자 안전성 검증을 위하여 정상군과 대조군 및 玄蓼丹蓼飲을 투여한 실험군의 hFCs 생존율과 AST와 ALT를 측정하였고, 항산화 활성에 미치는 영향에 대해 알아보고자 DPPH 소거능과 SOD 유사활성에 미치는 영향, ROS의 감소 효과를 측정하였고, ACE 저해능, 체중과 폐 심장의 무게, 혈압 및 심박수의 변화, 혈장 내 aldosterone과 catecholamine 함량의 변화, 혈청 내 전해질 농도 변화와 신장 기능에 미치는 변화 및 폐, 심장, 간에 대한 조직학적 관찰 등을 시행하였다.

독성 검사 결과, hFCs 생존율은 투여군의 500  $\mu\text{g/ml}$  농도에서 81.6  $\pm$  3.3%로 측정되고 나머지 농도에서는 90% 이상으로 측정되었으며, AST, ALT의 수치에서도 정상군과 유사하게 나타나 약물에 의한 간 독성은 발견되지 않았다.

활성 산소는 짧은 시간이나마 일정시간동안 혼자 독립적으로 존재 할 수 있는 능력이 있는 물질이며 반응성이 강한 물질이다. 산소는 생명활동을 위해서 호흡을 통해 흡수되어 그 중 95%는 영양소를 산화시켜 ATP로 만들어 에너지로 사용하며 생명활동에 쓰이지만, 나머지 5%는 활성산소로서 변환되어 유전자, 효소, 세포막 등을 파손하는 유해성을 보인다. 활성 산소는 생체세포를 공격하여 지질과 단백질 핵산(DNA, RNA)을 파괴하고, 여러 가지 효소기능들을 저해하여 암의 유발율을 높이고 노화를 촉진 한다<sup>33,34)</sup>.

DPPH는 그 자체가 매우 안정한 free radical로서 517 nm에서 특징적인 광 흡수성을 나타내는 보라색 화합물이다. 이 radical은 알콜 등의 유기용매에서 매우 안정하며, 특히 여러 가지 항산화 기전 중 proton-radical scavenger에 의하여 탈색되기 때문에 항산화 활성을 육안으로도 쉽게 관찰할 수 있는 장점이 있다<sup>35)</sup>.

활성산소는 그 자체로 혈관 내피세포를 파괴하거나 LDL-콜레스테롤을 공격해서 산화시키는 등의 기전으로 혈관 협착을 야기하고,  $\text{Ca}^{2+}$ 의 유입을 증가시켜 고혈압을 유발 한다<sup>33,34)</sup>.

세포는 산화 스트레스에 대하여 항산화 효소를 방출하는데 두 가지 중요한 효소가 superoxide dismutase(SOD)와 catalase이다. SOD는 세포질과 mitochondria 및 세포 외액에 위치하며 super oxide radical을 oxygen과 hydrogen peroxide로 전환시켜 super oxide radical의 산화적 활성을 억제한다. Catalase는 세포의 peroxisome에 위치하며 이것은 hydrogen peroxide를  $\text{O}_2$ 와  $\text{H}_2\text{O}$ 로 분해하여  $\text{H}_2\text{O}_2$ 의 산화적 활성을 억제하는 역할을 한다<sup>36-38)</sup>.

활성 산소종(reactive oxygen speices, ROS)은 일반적으로 정상적인 호기성 대사과정 부산물로서 산소의 부분적인 환원에 의해서 생성될 뿐만 아니라 리간드-수용체에 매개되는 신호전달 과정에 의해서도 생성된다고 알려져 있는데, 이것에 노출되어 나타나는 산화 스트레스는 모든 생물체에서 심각한 기능손상이나 질병을 유발 시킨다<sup>39)</sup>.

玄蓼丹蓼飲의 항산화 활성에 미치는 영향에 대해 알아보고자 DPPH 소거능과 SOD 유사활성에 미치는 영향, ROS의 감소 효과를 측정하고, DPPH 소거능이 玄蓼丹蓼飲의 농도 의존적으로 증가함을 확인하였고, SOD 및 SOD 유사 물질에만 항산화 활성을 나타내는 pyrogallol을 이용하여 측정하고, 역시 농도 의존적으로 증가함을 확인하였다. ROS의 감소 효과를 측정하고 대조군에 비하여 玄蓼丹蓼飲 투여군에서 ROS가 감소하는 효과를 나타내었다. 이와 같은 결과는 玄蓼丹蓼飲이 항산화 활성을 증가시켜 활성 산소에 의한 고혈압 유발 기전에 영향을 미친 것으로 사료된다.

玄蓼丹蓼飲이 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)이라는 renal hormone에 의한 혈압 조절 체계에 미치는 영향을 측정하기 위하여 ACE 저해능을 측정하였다. 신장에서의 혈류량이 감소되면 신장의 방사구체세포(juxtaglomerular cell)에서 renin이 혈중으로 분비된다. 이 renin은 간에서 합성되어 순환하는 angiotensinogen을 분해하여 angiotensin I으로 만들고 이는 angiotensin converting enzyme(ACE)에 의하여 angiotensin II로

전환된다. Angiotensin II는 매우 강력한 혈압 상승 작용을 가진 물질로서 말초 세동맥에 작용하여 혈관을 수축시켜 총 말초 저항을 증가시킨다. 또한 교감신경 말단에서 분비되는 신경 전달 물질의 분비를 촉진시켜 교감신경 활성도를 높이는 것으로 알려져 있다<sup>16,39</sup>. 본 실험에서 ACE 저해능을 측정된 결과 농도 의존적으로 저해능이 증가하는 것으로 미루어玄蔘丹蔘飲이 RAAS에 부분적으로 작용하여 혈압의 상승을 억제하는 효과가 있을 것으로 사료된다.

Monocrotaline 고혈압 유발 흰 쥐의 체중에 미치는 영향을 측정된 결과,玄蔘丹蔘飲 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있게 증가하여 정상군에 가까운 체중을 유지하였음을 알 수 있었다.

폐와 심장의 무게를 측정된 결과 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성 있게 증가한 반면玄蔘丹蔘飲 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

정상군과 대조군,玄蔘丹蔘飲 투여군의 혈압 및 심박수를 측정하였는데 혈압은 대조군이  $180.1 \pm 11.9$  mmHg인데 비하여玄蔘丹蔘飲 투여군이  $123.5 \pm 10.7$  mmHg으로 나타나 유의성 있는 강압 효과를 보였으며, 심박수는 대조군은  $436.6 \pm 57.6$  times/min으로 나타난 반면玄蔘丹蔘飲 투여군은  $334.3 \pm 27.8$  times/min으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다.

이처럼玄蔘丹蔘飲 투여군이 체중을 정상군에 가까운 체중을 유지하고 대조군에 비하여 유의성 있는 폐, 심장의 무게 감소를 나타내면서 심박수도 감소시키고 혈압의 하강에도 유의한 효과를 나타내는 것으로 미루어 보아玄蔘丹蔘飲이 혈압조절 기전에 영향을 미쳐 혈압을 하강시키는 효과가 있는 것으로 사료된다.

혈장 성분 분석으로 aldosterone과 catecholamine의 함량을 측정하였다. Aldosterone의 주요 작용은 원위 세뇨관의 ion 교환 부위에 작용하여 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 분비를 촉진하여 세포외액량이나 전해질 농도를 정상으로 유지하는 역할을 한다. 즉, 각종 고혈압 질환이나 체액 전해질 이상을 수반하는 여러 가지 질환을 진단하고 감별할 수 있다<sup>40,41</sup>. Aldosterone의 농도 측정결과 대조군은 정상군에 비하여 유의성 있는 증가를 보였고,玄蔘丹蔘飲 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 보여주었다. 이는玄蔘丹蔘飲이 신장의 호르몬과 관련된 혈압 조절 체계에 작용하여 혈장량의 증가에 의한 혈압 상승을 억제하는 것으로 사료된다.

또한 catecholamine은 생리활성을 갖는 다양한 amine의 총칭으로서 모든 장기에 영향을 미치고, 그 효과가 수초 내에 나타난다. 교감신경 및 부신 수질에 존재하여 여러가지 역할을 수행하는데, 생체에는 주로 dopamine, epinephrine, norepinephrine 등의 3가지가 있다<sup>22</sup>. Catecholamine이 교감신경계에 미치는 영향 중, dopamine은 저혈압, 속 그리고 특정한 신부전 치료에 이용하는데 장관과 심장 혈관을 확장하고 나트륨 배설을 촉진한다.

Norepinephrine은 저혈압 상태에서 혈압을 상승하고 혈액 순환을 유지하는데 이용되며 말초혈관 수축이 주된 작용이며, epinephrine은 부신수질에서 분비되어 전신으로 영향을 미치고 주로 승압제로 이용된다<sup>41,42</sup>. 이와 같은 catecholamine에 대한玄

蔘丹蔘飲의 작용을 알아보기 위해서 혈장 내 catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량을 측정하였다. 측정 결과 dopamine, norepinephrine, epinephrine 모두 정상군에 비하여 유의성 있게 증가한 대조군보다玄蔘丹蔘飲 투여군에서 유의성 있게 감소한 것으로 보아玄蔘丹蔘飲은 catecholamine을 감소시켜 교감신경계를 안정시켜 혈관 수축을 감소시키므로써 혈압 상승을 억제하는 것으로 사료된다.

생체 내 Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> 등의 전해질의 균형 유지는 세포 내외의 삼투압을 일정하게 하고, 세포 내외의 수분량을 조절하여 항상성을 갖게 하며, 신경이나 근육의 세포를 제어하여 생체 기능을 정상화하는 역할을 하고 있다. Na<sup>+</sup>와 Cl<sup>-</sup>은 전체 삼투질 농도의 대부분을 차지하고 있고, Na<sup>+</sup>은 Cl<sup>-</sup>나 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 등의 음이온과 결합하여 NaCl이나 NaHCO<sub>3</sub>가 되고, 조직의 산염기 평형의 조절과 삼투압, 그리고 체액의 손실방어 등 다양한 역할을 하게 된다.

이러한 Na<sup>+</sup>은 주로 RAAS에 의해 조절되는데 식염의 과다 섭취 등으로 혈액 중에 Na<sup>+</sup>가 많아지면 삼투압에 의해 세포 내외에 있는 수분을 흡수하고, 전체 체액 양이 많아지게 되어 결국은 혈압이 높아지게 된다<sup>17,40</sup>. K<sup>+</sup>은 혈압조절에 중요한 역할을 담당하고 있다. K<sup>+</sup> 섭취는 Na<sup>+</sup>에 의한 혈압 상승효과를 억제하는 기능이 있는데 이는 Na-K pump의 활성화를 도와서 혈관확장을 유도하여 혈압을 낮추거나, renin의 기능을 저하시켜 angiotensin II의 활성을 억제시킨다고 보고되고 있다<sup>17,43,44</sup>.

K<sup>+</sup>은 결핍되거나 과잉이 되어도 문제가 생기는데 결핍되면 피로, 근육경련, 부정맥, 위장, 신장, 심장 등의 장애를 일으킬 수 있으며 신장 질환, 부신장애 등의 신체이상과 epinephrine, 인슐린 과다활성으로 생기는 K<sup>+</sup> 과다증도 근육허약, 마비증세, 심장장애를 일으킬 수 있다<sup>43,44</sup>.

본 실험에서 Na<sup>+</sup>와 Cl<sup>-</sup>은 대조군과 정상군의 혈청 내 농도가 유의성 있는 변화를 보이지 않았으나, K<sup>+</sup>의 농도를 측정된 결과, 대조군에서 오히려 정상군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었고,玄蔘丹蔘飲 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다. 이는玄蔘丹蔘飲이 epinephrine 증가, 신장 기능장애 등으로 유발된 K<sup>+</sup>의 농도증가를 감소시킨 것으로 epinephrine 증가와 신장 기능장애를 정상군에 유사하게 회복시키는 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

간에 의해 독성 purine에서 전환된 혈청 중, uric acid는 신장에서 사구체 여과와 세뇨관에서의 재흡수에 의해 조절되며, 통풍, 신장질환, 백혈병, 임신 중독증 등의 질병에 의해 증가 된다<sup>45</sup>.

Blood urea nitrogen(BUN)은 혈중에 존재하는 urea 내 질소를 표현한 것으로 신장 질환과 관계가 깊은 질소대사산물로 신장 기능의 대표적 지표이고, creatinine은 신장의 배설 기능에 관련이 있기 때문에 신 혈류량 감소, 신사구체 여과율이 감소할 경우에 증가되는데 신장질환과의 상관성이 높아 혈청 creatinine 농도는 간단한 신장 기능의 지표로서 중요시되고 있다<sup>46</sup>.

본 실험에서玄蔘丹蔘飲의 신장 기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 혈청 중 uric acid, BUN 및 creatinine의 농도를 측정된 결과,玄蔘丹蔘飲 투여군에서 creatinine의 변화에는 유의성을 보이지 않았으나, uric acid, BUN에서 대조군에 비하여 유의성 있

는 감소 효과를 나타내어 玄蓼丹蓼飲이 신장 기능 장애에 부분적으로 효과가 있을 것으로 사료 된다.

폐의 조직학적 변화를 살펴본 결과, 玄蓼丹蓼飲 투여군이 대조군에 비하여 동맥근의 비대가 감소된 것을 볼 수 있었으며 평활근 세포의 증식도 감소된 것으로 관찰되었다. 심장의 조직학적 소견은 대조군에서 세포질에 호산성 염색 소견인 eosinophilic band가 특징적으로 나타난 반면, 玄蓼丹蓼飲 투여군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포의 수가 현저하게 줄어들었다. 간의 조직학적 소견은 대조군에서 중심정맥을 중심으로 지방질 축적에 의한 경미한 지방간 소견과 중심 정맥 주변 동양혈관의 확장이 관찰되었고, 玄蓼丹蓼飲 투여군에서는 지방변성 소견은 보이지 않았고, 중심정맥과 문맥역을 연결하는 소엽구조가 정상군과 유사하게 관찰되었다.

이상의 실험 결과, 玄蓼丹蓼飲은 안전성 검증을 위한 독성 검사결과 hFCs 생존율은 투여군의 500  $\mu\text{g/ml}$  농도에서만 81.6  $\pm$  3.3%로 측정되고 나머지 농도에서는 90% 이상으로 측정되었으며, AST, ALT의 수치에서도 정상군과 유사하게 나타나 약물에 의한 간 독성은 발견되지 않았다. DPPH 소거능, SOD 유사 활성을 증가시키고, ROS 활성을 감소시켜 항산화 활성 효과를 나타내었다. ACE를 농도 의존적으로 저해하는 효과가 있었고, 유의성 있는 체중 증가와 장기 무게 감소 효과를 보여 정상군에 가까운 무게를 유지시켰다. 또한 유의성 있는 혈압강화와 심박동수 감소 효과가 있었고, aldosterone 및 catecholamine을 유의성 있게 감소시키며,  $\text{K}^+$  농도 증가를 감소시켜 epinephrine 증가와 신장 기능장애를 정상군에 유사하게 회복시키는 효과를 나타내었다. 혈중 uric acid와 BUN의 농도를 유의성 있게 감소시켰으며, creatinine의 농도는 감소시켰으나 유의성은 없었다. 고혈압과 관련된 폐, 심장 및 간에 대한 세포 손상 억제효과가 있음이 관찰되었다. 이와 같은 결과로 미루어 앞으로 고혈압의 예방과 치료에 활용가치가 높을 것으로 생각되며 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

## 결 론

玄蓼丹蓼飲이 고혈압에 미치는 영향을 알아보기 위하여 monocrotaline을 투여하여 고혈압을 유발시킨 흰 쥐에게 玄蓼丹蓼飲 추출물을 경구 투여하여 체중과 혈압 및 심박수의 변화, 혈중 aldosterone과 catecholamine, 전해질, 신장 기능의 변화를 측정하고 고혈압과 연관된 장기들에 대한 조직학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

玄蓼丹蓼飲은 DPPH 소거능과 SOD 유사 활성을 농도 의존적으로 증가시켰고, ROS 생성량을 감소시켜 항산화 활성 효과를 나타내었다. 玄蓼丹蓼飲은 ACE 저해능을 농도 의존적으로 증가시켰다. 玄蓼丹蓼飲은 유의성 있는 체중 증가와 폐, 심장 무게 감소, 혈압 강하와 심박동수 감소 효과를 보여 정상군에 가까운 무게를 유지시켰고 조직학적 검사 상 고혈압의 표본장기에 해당하는 폐, 심장, 간의 장기조직 혈관 및 세포 손상에 억제 효과가 있었다. 玄蓼丹蓼飲은 부신피질 hormone 중 aldosterone의 함량을

유의성 있게 감소시켰다. 玄蓼丹蓼飲은 catecholamine 중 dopamine 및 norepinephrine, epinephrine 함량을 유의성 있게 감소시켰다. 玄蓼丹蓼飲은 혈중 전해질 중  $\text{Na}^+$ 과  $\text{Cl}^-$ 의 농도를 감소시켰으나 유의성은 없었고, epinephrine, 신장장애 등으로 유발된  $\text{K}^+$ 의 농도증가를 유의성 있게 감소시켜 정상군과 유사하게 회복 시켰다. 玄蓼丹蓼飲은 혈중 uric acid와 BUN의 농도를 유의성 있게 감소시켰으며, creatinine의 농도는 유의성은 없었다.

이상의 결과로 미루어 보아 玄蓼丹蓼飲은 혈압강하 효과가 있어 임상에서 고혈압의 예방과 치료에 응용될 수 있으리라 사료된다.

## 참고문헌

1. 통계청 인구동향과. 2006 사망원인 통계 결과. 대전, 통계청, p 3, 2007.
2. 이해경, 손길환. 한일 노인의 기대여명 차이에 영향을 미치는 사인에 대한 연구. 한국노년학회지 25(1):133-147, 2005.
3. 의학 교육연수원. 가정 의학. 서울, 서울대학교 출판부, pp 294-319, 343-348, 1996
4. 오병희. 고혈압 치료의 최근 동향. 녹십자의보, 10(1):1-2, 2004.
5. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京, 科學技術文獻出版社, p 1530, 1981
6. 屈松栢 外. 實用中醫內血管病學. 北京, 科學技術文獻出版社, pp 301-304, 347-354, 1993
7. 배경일, 김동희, 이용구, 김윤식, 설인찬. 疎風補心湯이 高血壓, 血栓 및 腦損傷에 미치는 영향. 동의병리학회지 16(2): 245-256, 2002.
8. 손은진, 강대길, 이안숙, 김복해, 이호섭. 黃連解毒湯 合 六味地黃湯 加 鈞鈎藤이 자발적 고혈압 白鼠의 혈압 및 腎臟 기능에 미치는 영향. 동의병리학회지 16(2):359-364, 2002.
9. 김종원, 조현경, 유호룡, 설인찬, 김윤식. 고콜레스테롤 식이 자발성 고혈압 백서에서의 가미방풍통성산이 고혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 27(3):619-630, 2006.
10. 전연이, 박창국, 박치상, 이소연, 윤현덕, 신오철. 분심기음이 고혈압 백서와 인간유래 혈관 내피 세포주(ECV 304)에 미치는 영향에 대한 연구. 대한한방내과학회지 26(1):182-198, 2005.
11. 김종인, 김동희, 설인찬. 地黃飲子가 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 동의병리학회지 15(2):246-254, 2001.
12. 梁勇才 主編. 高血壓病(防治實效方). 北京, 化學工業文獻出版社, p 129, 2003.
13. Cushman, D.W., Cheung, H.S., Sabo, E.F., Ondetti, M.A. Development and design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Am J Cardiol. 21, 49(6): 1390-1394, 1982.
14. 전국한의학대학교 심계내과학교실. 심계내과학. 서울, 군자출판사, pp 154-159, 2006.

15. 이영우 외. 고혈압. 서울, 고려의학, pp 11-33, 112-115, 167-195, 2000.
16. Chobanian, A., Bakris, G., Black, H. et al. and National High Blood Pressure Education program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 289: 2560-2572, 2003.
17. 강은석, 강성귀. 신장과 본태성 고혈압 - 저 renin 성 고혈압. 대한내과학회지 65(4):389-394, 2003.
18. 신숙태, 최일생 역. Pathophysiology로 이해하는 내과학 part 9. 서울, 정담출판사, p 85, 86, 2002.
19. Masato Furuhashi, Nobuyuki Ura, Katsuhiko Higashiura, Hideyuki Murakami, Marenao Tanaka, Norihito Moniwa, Daisuke Yoshida, Kazuaki Shimamoto. Blockade of the Renin-Angiotensin System Increases Adiponectin Concentrations in Patients With Essential Hypertension. Hypertension. 42: 76-81, 2003.
20. Gorzelniak Kerstin, Engeli Stefan, Janke Jurgen, Luft Friedrich, C. Sharma, Arya, M. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. Journal of Hypertension. 20(5):965-973, 2002.
21. 김기훈, 문재우. 공중보건학. 서울, 정문각, pp 337-347, 1999.
22. 대한내과학회 해리슨 내과학 편집위원회 편. HARRISON'S 내과학. 서울, 도서출판 MIP, pp 276-284, 441-454, 1418-1428, 2003.
23. 전국의과대학교수 역. 오늘의 진단과 치료. 서울 한우리, pp 820-835, 2000.
24. 김지웅, 김영균, 권정남, 박지은. 고혈압의 원인에 관한 문헌적 고찰. 대한한방내과학회지 21(5):739-747, 2000.
25. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 香港, 商務印書館, pp 297-308, 1981.
26. 전국한의과대학 본초학교실. 본초학. 서울, 영림사, pp 172-173, 198, 199, 219, 237, 238, 244, 250, 298, 299, 372, 373, 469, 556, 558, 563, 564, 584, 585, 656, 658, 659, 1999.
27. Bryan, L., Copple Amy, Banes Patricia, E. Ganey, Robert, A. Roth. Endothelial Cell Injury and Fibrin Deposition in Rat Liver after Monocrotaline Exposure. Toxicological Sciences, 65: 309-318, 2002.
28. Schultze, A.E., Roth, R.A. Chronic pulmonary hypertension the monocrotaline model and involvement of the hemostatic system. Journal of Toxicol environment Health Review. 1(4):271-346, 1998.
29. Meyrick, B.W., Gamble, L. Development of Crotalaria pulmonary hypertention: hemodynamic and structural study. Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. 239(5):692-702, 1980.
30. Wilson, D.W., Segall, H.J., Pan, L.C., Lame, M.W., Estep, J.E., Morin, D. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity. Journal of Toxicol environment Health Review. 22(5-6):307-325, 1992.
31. 최기숙. 解毒正氣湯이 monocrotaline으로 유발된 흰쥐의 肝毒性에 미치는 影響. 동신대학교 대학원, 2007.
32. 김종원. 地栝地黃丸加味가 monocrotaline으로 유발된 흰쥐의 고혈압 병태모델에 미치는 영향. 대전대학교 대학원, 2008.
33. Gulam Waris, Haseeb Ahsan. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. Journal of Carcinogenesis 5(14):1-8, 2006.
34. 대한병리학회. 병리학. 서울, 고문사, p 995, 1998.
35. 장호희, 김선영, 이상열. 산화스트레스에 의존한 식물 및 진핵세포 2-시스테인 퍼록시레독신의 기능 조절. 식물생명공학 회지 33(1):1-9, 2006.
36. Simon Melov, Joanne Ravenscroft, Sarwatt Malik, Matt, S., Gill David, W. Walker, Peter, E. Clayton Douglas, C. Wallace, Bernard Malfroy, Susan, R., Doctrow Gordon, J. Lithgow. Extension of Life-Span with Superoxide Dismutase/Catalase Mimetics. 289(5484):1567-1569, 2000.
37. D.W. Morel, J.R. Hessler and G.M. Chisolm. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. J. Lipid Res., 24: 1070-1076, 1983.
38. David, S. Goodsell. Catalase. Molecule of the Month, 23: 4, 2004.
39. 대한내분비학회 편. 내분비학. 서울, 고려의학, pp 571-594, 1999.
40. Niels, A., Graudal Anders, M. Galle, Peter Garred. Effects of Sodium Restriction on Blood Pressure, Renin, Aldosterone, Catecholamines, Cholesterols, and Triglyceride: A Meta-analysis. JAMA, 279: 1383-1391, 1998.
41. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일. 서울, 의학문화사, pp 587-591, 609-612, 2000.
42. J.J. Duncan, J.E. Farr, S.J. Upton, R.D. Hagan, M.E. Oglesby, S.N. Blair. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. JAMA, 254: 2609-2613, 1985.
43. P.K. Whelton, J. He, J.A. Cutler, F.L. Brancati, L.J. Appel, D. Follmann, M.J. Klag. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA. 277(20):1624-1632, 1997.
44. Cappuccio, F.P., MacGregor, G.A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. Journal of Hypertension. 9(5):465-473, 1991.
45. Stuart Ira Fox. 생리학. 서울, 라이프 사이언스, p 305, 405, 2004.
46. 대한임상의학연구소. 알기 쉬운 건강진단해설. 서울, 의학문화사, p 38, 39, 103, 104, 1994.