

加味鎮肝熄風湯이 DOCA-salt로 유발된 高血壓 病態 흰쥐 모델에 미치는 영향

허민 · 안정조 · 조현경 · 유호룡 · 김윤식 · 설인찬*

대전대학교 한의과대학 내과학교실

Effects of *Kamigingansikpung-tang* on Hypertension Model by DOCA-salt

Heo Min, Jung Jo An, Hyun Kyung Jo, Ho Rhyong Yoo, Yoon Sik Kim, In Chan Seol*

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

Kamigingansikpung-tang(KGST) 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 KGST on hypertension and vascular system is not well-known. This study was done to investigate the effects of KGST on hypertension. The results were obtained as follow: KGST showed scavenging activity on DPPH free radical. KGST showed the inhibitory effect on ROS and ACE, and the accelerated SOD activity. KGST significantly decreased the blood pressure and pulse in DOCA-salt induced hypertensive rat. KGST significantly decreased the levels of aldosterone in DOCA-salt induced hypertensive rat. KGST significantly decreased the levels of dopamine, epinephrine in DOCA-salt induced hypertensive rat. KGST significantly decreased the levels of potassium(K+) and chloride(Cl-) in DOCA-salt induced hypertensive rat. KGST significantly decreased the levels of uric acid and creatine in DOCA-salt induced hypertensive rat. KGST has an effect on inhibiting cell damage of the heart, liver, kidney, and adrenal gland. results suggest that KGST might be effective in treatment and prevention of hypertension.

Key words : Hypertension, *Kamigingansikpung-tang*(KGST), ACE, DOCA-salt

서론

고혈압은 임상에서 가장 흔히 접할 수 있는 만성 질환의 하나로 미국 고혈압합동위원회는 2003년 5월 7차 보고서¹⁾를 통해 정상혈압을 120/80 mmHg 미만으로, 120~139 / 80~89 mmHg를 전단계 고혈압으로 분류하여 고혈압에 대한 기준을 강화하였다. 고혈압은 뇌출혈, 뇌경색, 고혈압성뇌증과 같은 뇌혈관질환과 협심증, 심근경색과 같은 관상동맥질환, 그리고 심부전이나 급사와 같은 치명적인 합병증을 유발하기 때문에 보다 적극적인 예방 및 치료가 절실히 요구된다^{2,3)}.

고혈압은 원인에 따라 크게 본태성 고혈압과 속발성 고혈압으로 구분한다. 본태성 고혈압은 아직 그 발생기전이 완전히 구명되지 않은 실정이며 속발성 고혈압은 에스트로겐 사용, 신질환,

신혈관 질환, 내분비 이상 등으로 인해 이차적으로 발생한다⁴⁾.

그동안 한의학에서 고혈압을 치료하는 약물에 관한 연구로는 정 등⁵⁾의 吳茱萸, 유 등⁶⁾의 木香과 같이 단일약물을 이용한 연구와 申⁷⁾의 加味導赤散, 全⁸⁾의 分心氣飲, 崔⁹⁾의 疎風湯을 비롯하여 다양한 處方을 이용한 연구가 있다.

본 실험에 사용된 加味鎮肝熄風湯(*Kamigingansikpung-tang*; KGST)은 清代 末期 張¹⁰⁾의 《醫學衷中參西錄》에 최초로 수록된 鎮肝熄風湯에 代赭石, 白芍藥, 茵陳을 去하고, 何首烏, 天門冬, 五味子, 女貞子, 稀莖, 丹蔘, 山查肉 등을 加하고, 牛膝, 玄蔘을 증량한 處方으로서 임상에서 肝風內動, 肝陽上亢으로 인한 中風에 널리 사용되고 있으며, 최근 중풍급성기에 미치는 임상효과¹¹⁾와 家兔의 혈압 및 혈청 total cholesterol에 미치는 영향¹²⁾ 등에 관하여 보고된 바 있으나, 고혈압을 유발시킨 병태 모델을 통하여 직접적인 검증을 실시한 실험적 연구는 아직까지 없었다.

이에 저자는 加味鎮肝熄風湯(KGST)이 고혈압에 미치는 영향을 연구하기 위하여 세포독성 및 간에 대한 독성검사를 통해

* 교신저자 : 설인찬, 대전시 중구 대흥동 22-5, 대전대부속한방병원 뇌신경내과

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

· 접수 : 2008/07/08 · 수정 : 2008/07/30 · 채택 : 2008/09/18

안전성을 검증한 후, 加味鎮肝熄風湯의 ACE의 저해능에 미치는 영향과 항산화 활성에 관련된 농도별 DPPH 소거능과 ROS 저해능, SOD 유사활성을 측정하고, DOCA-salt로 유발된 고혈압 쥐의 몸무게 및 장기의 무게, 혈압 및 심박수, 혈중 aldosterone, catecholamine, 전해질, uric acid, BUN, creatinine의 농도를 측정하고, 고혈압의 표적장기인 부신, 신장, 간, 심장 등의 조직학적 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물 및 사육조건

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 7주령, 체중 200~220 g의雌性 Sprague-Dawley Rat(SDR; 대한바이오링크, 충주, Korea)로서 실험 당일까지 고형사료(슈퍼피드; 강원도, Korea)를 자유 식이하면서 물을 충분히 공급하였다. 사육 장소는 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) 시약 및 기기

(1) 시약

Dulbecco's phosphate buffered saline(D-PBS; Sigma Co., USA), normal saline(중외제약, Korea), RPMI 1640(Sigma Co., USA), collagenase A(BM, USA), DNase type I (Sigma Co., USA), penicillin(Sigma Co., USA), streptomycin (Sigma Co., USA), deoxycorticosterone acetate(DOCA; Sigma Co., USA), amphotericin B(Sigma Co., USA), trypsin(Invitrogen., USA), ethylene-diaminetetracetic acid(EDTA; Sigma Co., USA), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT; Sigma Co., USA), dimethyl sulfoxide(DMSO; Sowa chemical Co., 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 dihydro fluorescein diacetate acetylesther(CM-H₂ DCF-DA; Invitrogen Co., USA), H₂O₂(Dongyang Chem., Korea), pyrogallol(Sigma Co., USA), 1M tris-HCl(pH 8.5; Biosesang, Korea), ethylactate (Junsei Co., Japan), potassium phosphate monobasic(KH₂PO₄; Yakuri Co., Japan), bovine serum albumin(BSA; Sigma Co., 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(FDU-540; Eyela Co., Japan), autoclave(Hirayama, Japan), ultrasonic cleaner(Branson

Ultrasonics Co., USA), ELISA reader(Molecular Device., USA), roller mixer(Gowon scientific technology Co., Korea), 한약유출기(DWP-1800T; 웅진, Korea), spectro-photometer(UV-2450; Shimadzu, Japan), fluorescence activated cell sorter(FACS; Beckman Co., USA), non invasive blood pressure system(CODA6; Kent, USA), balance(Cass, Korea), 생화학기기(AU400; Olympus, Japan), 전해질 측정기(NOVA5; Japan), 감마카운터기(WIZARD 1470; Finland), 혈압측정기(CODA6; Kent, USA) 등을 사용하였다.

3) 약제

본 실험에 사용한 加味鎮肝熄風湯(Kamigingansikpung-tang; KGST)의 구성 약물은 대전대학교부속한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였다(Table 1).

Table 1. The Prescription of Kamigingansikpung-tang(KGST)

韓藥名	學名	用量 (g)
龍骨	<i>Fossilla Ossis Mastodi</i>	16
牛膝	<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>	16
牡蠣	<i>Ostreae Concha</i>	16
玄參	<i>Scrophulariae Radix</i>	16
何首烏	<i>Polygoni Multiflori Radix</i>	8
鈞鈞藤	<i>Uncariae Ramulus et Uncus</i>	8
天門冬	<i>Asparagi Radix</i>	8
龜板	<i>Testudinis Plastrum</i>	8
甘菊	<i>Chrysanthemi Flos</i>	4
麥芽	<i>Hordei Fructus Germinatus</i>	4
川楝子	<i>Toosendan Fructus</i>	4
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	4
女貞子	<i>Ligustri Lucidi Fructus</i>	4
豨薟(酒蒸)	<i>Siegesbeckiae Herba</i>	8
丹蔘	<i>Salviae Miltiorhizae Radix</i>	6
山查肉	<i>Crataegii Fructus</i>	6
荊芥	<i>Schizonepetae Herba</i>	6
Total Amount		142

2. 방법

1) 약물 추출

시료 추출 방법은 KGST 2침을 한약 유출기에 넣고, 정제수 1500 ml와 같이 혼합하여 3시간 동안 열탕 추출한 후 흡입 여과하였다. 이를 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하여 KGST를 분리한 후, 다시 동결건조기에서 24시간 동안 동결 건조하여 분말 35 g을 얻었으며, 얻어진 분말을 -80℃의 초저온냉동고에서 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 104 U/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, 인산완충

생리식염수(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 2×10^4 cell씩 분주한 후 배양하고, 24시간 후 KGST를 500 $\mu\text{g/ml}$, 250 $\mu\text{g/ml}$, 125 $\mu\text{g/ml}$, 62.5 $\mu\text{g/ml}$, 31.25 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 투여하였다. 다시 48시간 배양 후 부유액을 제거하고, 각 well에 MTT solution(0.5 mg/ml) 100 μl 씩 첨가하여 4시간 동안 배양하였다. 배양 후 부유액을 제거하고 각 well에 100 μl 의 DMSO를 첨가하여 37°C CO₂ 배양기에서 30분 동안 반응시킨 후 ELISA reader를 사용하여 wave length 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

(3) Angiotensin converting enzyme(ACE) 저해능 측정

Cushman & Cheung의 방법¹³⁾으로 측정하였다. 각 농도(1000 $\mu\text{g/ml}$, 500 $\mu\text{g/ml}$, 250 $\mu\text{g/ml}$, 125 $\mu\text{g/ml}$, 62.5 $\mu\text{g/ml}$)의 KGST 10 μl , 기질 hip-his-leu 110 μl , 그리고 ACE 용액 30 μl 을 혼합하여 37°C에서 60분 동안 반응시킨 후 1 N HCl 110 μl 를 넣어 반응을 정지시켰다. 이 반응액에 1 ml의 ethyl acetate를 넣고 교반 후, 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 얻은 상층액 750 μl 를 95°C에서 10분 동안 건조하여 용매를 완전히 제거하고, 1 ml의 증류수로 용해시켜 228 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군은 시료 대신 증류수를 혼합시켰다.

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

(4) 항산화 활성 측정

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

150 mM DPPH/EtOH 450 에 KGST를 1000 $\mu\text{g/ml}$, 500 $\mu\text{g/ml}$, 250 $\mu\text{g/ml}$, 125 $\mu\text{g/ml}$, 62.5 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 희석하여 50 μl 씩 첨가한 후 37°C에서 30분간 반응시켰다. 이를 흡광도 517 nm에서 측정하여 아래의 방법으로 계산하였다.

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

② Superoxide dismutase(SOD) 유사활성 측정

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

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

③ Reactive oxygen species(ROS) 측정

한국세포주은행에서 구입한 bovine endothelial cells(CPEA) 내에서 생성된 ROS를 측정하기 위하여 24 well plate의 각 well에 5×10^5 cells씩을 분주하고, 50 μM 의 H₂O₂를 처리한 후 KGST 100 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ 을 처리하고, 37°C, CO₂ 배양기에서 48시간

동안 배양하였다. 배양종료 후 5-(and-6)-chloromethyl-2',7'-dichloro dihydro fluorescein diacetate acetyleser (CM-H2 DCF-DA) 50 mM을 처리하여 5분간 배양한 후, 2회 수세하였다. 이를 유세포형광분석기로 세포내 형광 ROS를 측정하였으며, 대조군은 H₂O₂만 처리하였다.

3) In vivo

(1) Deoxycorticosterone acetate(DOCA)-salt에 의한 고혈압 유발 SDR을 무작위로 6마리씩 나누어 정상군(Normal), 대조군(Control), 그리고 실험군(KGST)으로 설정하였다. 대조군과 KGST 투여군은 deoxycorticosterone acetate(DOCA) 25 mg/kg을 주 3회씩 8주간 피하 주사와 함께 1% NaCl을 식수로 제공하였고, 실험군은 KGST를 성인(60 kg) 기준 하루 두 칩 분량(280 mg/kg)으로 매일 투여하였다.

(2) 몸무게 및 장기무게 측정

① 몸무게 측정

몸무게는 실험 종료 하루 전에 전자저울을 이용하여 측정하였다.

② 심장 및 신장의 무게 측정

심장과 신장은 ether로 마취 후 채혈한 다음에 적출하여 지방과 다른 조직들을 제거하였다. 그리고 10% 포르말린에 넣어서 3시간 정도 방치 후 무게를 측정하였다.

(3) 혈압 및 심박수 측정

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

(4) 채혈 및 혈장 분리

KGST의 투여 종료 후 12시간 절식 후 ether로 마취시킨 다음, 심장에서 12 ml이상의 혈액을 취하여 5 ml을 15 ml conical tube에 넣어 6,500 rpm에 15분간 원심 분리시켜 혈청을 분리하였다. 나머지 6 ml의 혈액을 EDTA 첨가 튜브에 넣어 혈장을 분리하였다.

(5) 혈청 및 혈장 성분의 측정

분리한 혈청은 생화학기기를 이용하여 AST, ALT, BUN, creatinine, uric acid를 측정하였고, Na⁺, K⁺, Cl⁻의 측정은 전해질 측정기를 이용하였다. 혈장 성분은 감마 카운터기를 이용하여 핵의학적인 방법으로 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine을 측정하였다.

(6) 조직 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 농도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블록을 제작하였다. 제작된 블록은 microtome을 이용하여 3~4 μm 두께로 절편을 만들어 탈과라핀 및 염색 과정을 거친 다음 hematoxyline과 eosin(H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경 상에서 관찰 및 사진 촬영을 하였다.

4) 통계 처리

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

결 과

1. In vitro

1) 독성 검사

(1) Human fibroblast cells(hFCs)의 cell viability에 미치는 영향
hFCs에 대한 세포독성을 관찰한 결과, 대조군의 세포생존율이 100±2.4%인데 비하여 KGST 투여군은 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 62.5 µg/ml, 31.25 µg/ml의 농도에서 각각 79.2±4.3%, 98.5±4.2%, 96.6±2.0%, 96.6±1.0%, 107.7±5.0%로 나타났다.

(2) AST 및 ALT에 미치는 영향

간독성 측정의 지표인 AST는 정상군이 88.2±1.92 IU/ℓ, 대조군이 101.8±6.95 IU/ℓ 인데 비하여 KGST 투여군에서는 94.2±5.3 IU/ℓ 로 나타나 대조군보다 감소하였으나 유의성은 없었다. ALT는 정상군, 대조군, KGST 투여군에서 각각 48.0±6.2 IU/ℓ, 57.0±12.8 IU/ℓ, 51.2±8.9 IU/ℓ 로 나타나 큰 차이가 없었다. 결과적으로 KGST 투여군에서 AST와 ALT의 수치가 모두 정상 범위로 나타나 약물에 의한 간독성은 발견되지 않았다.

2) ACE 저해능에 미치는 영향

ACE 저해 활성을 측정한 결과, 1000 µg/ml, 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 62.5 µg/ml의 농도에서 각각 65.3±1.8%, 49.1±1.7%, 44.8±7.8%, 32.1±4.1%, 13.2±5.1%의 저해 효과를 나타내었다.

3) 항산화 활성에 미치는 영향

(1) DPPH 소거능에 미치는 영향

DPPH의 소거 활성은 1000 µg/ml, 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 62.5 µg/ml의 농도에서 각각 70.7±0.9%, 63.8±3.3%, 51.5±2.3%, 43.8±0.9%, 35.3±1.4%의 소거 활성 효과를 나타내었다.

(2) SOD 유사활성에 미치는 영향

SOD나 SOD 유사 물질에 의해서만 항산화 활성을 나타내는 pyrogallol을 이용하여 KGST의 항산화 활성을 측정한 결과, 1000 µg/ml, 500 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 62.5 µg/ml의 농도에서 각각 54.9±0.4%, 33.0±2.2%, 21.0±0.6%, 7.7±1.0%, 2.3±1.2%의 항산화 활성 효과를 나타내었다.

(3) ROS에 미치는 영향

Bovine 혈관 내피 세포에서 KGST에 의한 ROS의 감소 효과를 측정한 결과, 대조군에 비하여 KGST 투여군에서 ROS의 생성량이 감소되었다.

3. In vivo

1) 몸무게 및 장기 무게에 미치는 영향

(1) 몸무게에 미치는 영향

몸무게를 측정한 결과, 정상군은 488.3±12.1 g, 대조군은 420.8±27.9 g인데 비하여 KGST 투여군은 468.3±17.4 g으로 나타

나 대조군에 비하여 유의성 있게 증가하여 정상군과 가까운 몸무게를 유지하였다(Fig. 1).

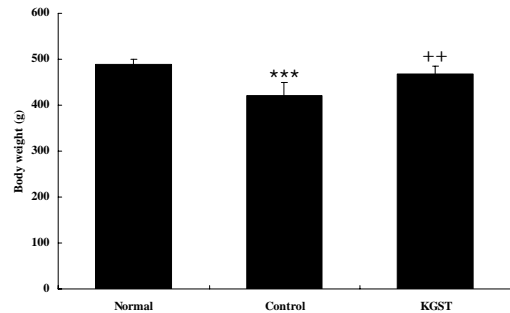


Fig. 1. Effect of KGST on the body weight in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 µℓ). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. ++ : p-value <0.01 compared with control group.

(2) 심장 및 신장 무게에 미치는 영향

심장과 신장의 무게를 측정한 결과, 몸무게 1 g당 심장은 정상군은 3.5±0.2 mg, 대조군은 4.1±0.2 mg, KGST 투여군은 3.7±0.3 mg으로 나타나 서로 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 신장의 무게는 몸무게 1 g당 정상군은 3.2±0.1 mg, 대조군은 4.7±0.3 mg인데 비하여 KGST 투여군은 3.9±0.2 mg으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하여 정상군과 가까운 신장 무게를 유지하였다(Fig. 2).

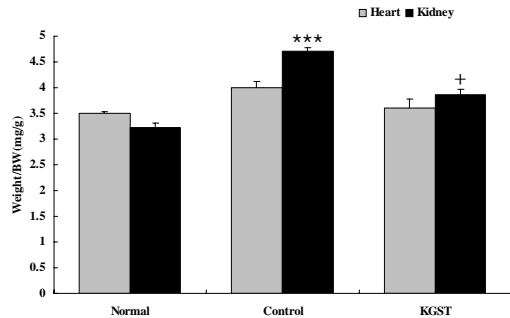


Fig. 2. Effect of KGST on the heart and kidney weight in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 µℓ). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. + : p-value <0.05 compared with control group.

2) 혈압에 미치는 영향

혈압을 측정한 결과, 정상군은 129.1±1.2 mmHg, 대조군은 172.2±5.4 mmHg인데 비하여 KGST 투여군은 147.9±4.9 mmHg로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 강압 효과를 나타내었다(Fig. 3).

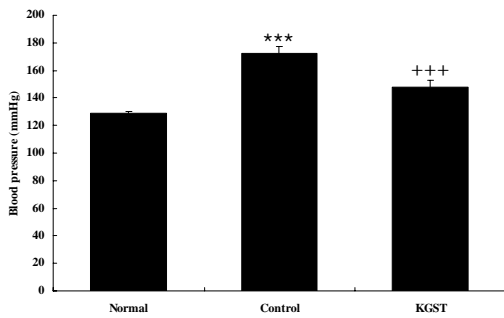


Fig. 3. Effect of KGST on the blood pressure in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μ l). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means \pm SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. +++ : p-value <0.001 compared with control group.

3) 심박수에 미치는 영향

심박수를 측정한 결과, 정상군은 336.1 \pm 7.1 times/min, 대조군은 419.8 \pm 36.3 times/min인데 비하여 KGST 투여군은 367.4 \pm 29.7 times/min로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 4).

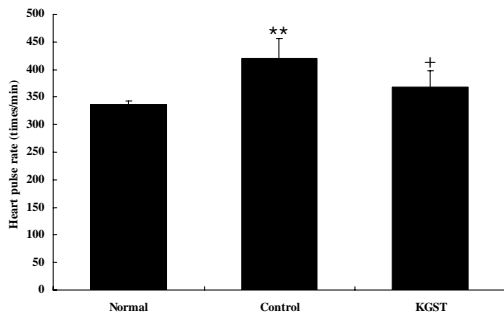


Fig. 4. Effect of KGST on the heart rate in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μ l). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ** : p-value <0.01 compared with normal group. + : p-value <0.05 compared with control group.

4) Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 aldosterone을 측정한 결과, 정상군은 44.1 \pm 9.9 pg/ml, 대조군은 117.2 \pm 24.2 pg/ml인데 비하여 KGST 투여군은 67.2 \pm 19.0 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 5).

5) Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

(1) Dopamine의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 dopamine을 측정한 결과, 정상군은 102.5 \pm 0.9 pg/ml, 대조군은 165.2 \pm 29.2 pg/ml인데 비하여 KGST 투여군은 115.9 \pm 2.5 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 6).

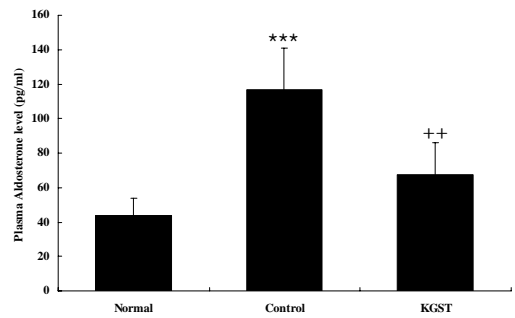


Fig. 5. Effect of KGST on the plasma aldosterone in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μ l). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means \pm SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. ++ : p-value <0.01 compared with control group.

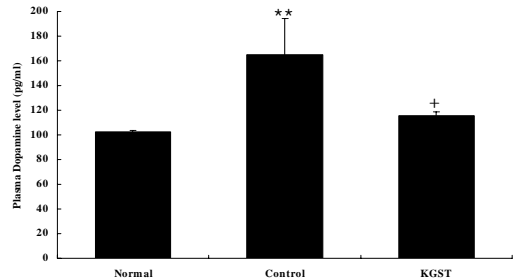


Fig. 6. Effect of KGST on the plasma dopamine in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μ l). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means \pm SD of 6 rats. ** : p-value <0.01 compared with normal group. + : p-value <0.05 compared with control group.

(2) Norepinephrine의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 norepinephrine을 측정한 결과, 정상군은 415.8 \pm 2.5 pg/ml, 대조군은 511.2 \pm 32.9 pg/ml인데 비하여 KGST 투여군은 434.6 \pm 17.0 pg/ml으로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 7).

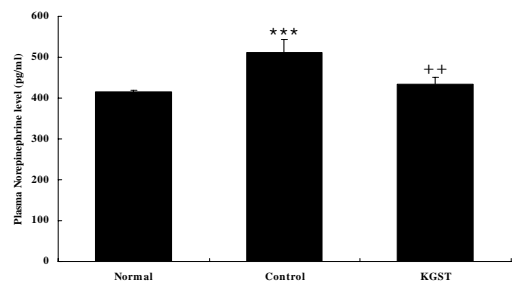


Fig. 7. Effect of KGST on the plasma norepinephrine in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μ l). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means \pm SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. ++ : p-value <0.01 compared with control group.

(3) Epinephrine의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 epinephrine을 측정된 결과, 정상군은 2640.5±159.5 pg/ml, 대조군은 4772.2±267.5 pg/ml인데 비하여 KGST 투여군은 3268.8±1035.8 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 8).

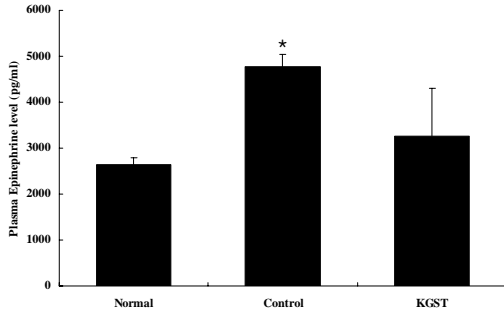


Fig. 8. Effect of KGST on the plasma epinephrine in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. * : p-value <0.05 compared with normal group.

6) 전해질 변화에 미치는 영향

(1) Sodium(Na+)의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 sodium(Na+) 농도를 측정된 결과, 정상군은 140.1±0.8 mEq/l, 대조군은 150.1±1.0 mEq/l인데 비하여 KGST 투여군은 143.0±0.9 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 9).

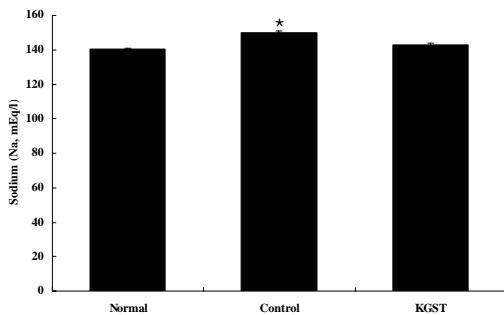


Fig. 9. Effect of KGST on the sodium(Na+) in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. * : p-value <0.05 compared with normal group.

(2) Potassium(K+)의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 potassium(K+) 농도를 측정된 결과, 정상군은 4.9±0.3 mEq/l, 대조군은 5.8±0.2 mEq/l인데 비하여 KGST 투여군은 5.4±0.2 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 10).

(3) Chloride(Cl-)의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 chloride(Cl-) 농도를 측정된 결과, 정상군은 95.6±1.1 mEq/l, 대조군은 104.3±0.5 mEq/l인데 비하여 KGST 투여군은 98.8±1.1 mEq/l로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 11).

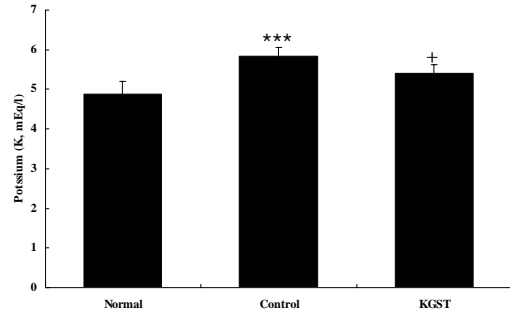


Fig. 10. Effect of KGST on the potassium(K+) in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. + : p-value <0.05 compared with control group.

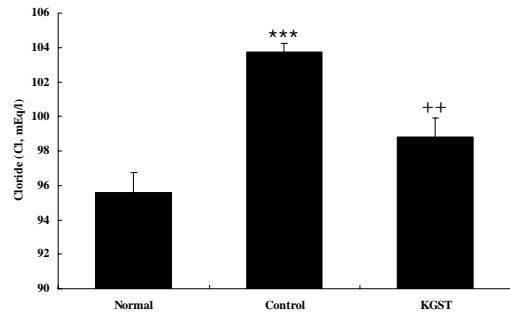


Fig. 11. Effect of KGST on the chloride(Cl-) in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. *** : p-value <0.001 compared with normal group. ++ : p-value <0.01 compared with control group.

7) Uric acid의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 uric acid의 농도를 측정된 결과, 정상군은 1.5±0.3 mg/dl, 대조군은 3.5±0.7 mg/dl인데 비하여 KGST 투여군은 2.1±0.2 mg/dl로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 12).

8) BUN의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 BUN 농도를 측정된 결과, 정상군은 17.9±4.1 mg/dl, 대조군은 31.4±2.4 mg/dl인데 비하여 KGST 투여군은 25.4±4.2 mg/dl로 나타나 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 13).

9) Creatinine의 농도 변화에 미치는 영향

혈중 creatinine 농도를 측정된 결과, 정상군은 0.62±0.04 mg/

dl, 대조군은 0.76±0.05 mg/dl인데 비하여 KGST 투여군은 0.68±0.04 mg/dl로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 14).

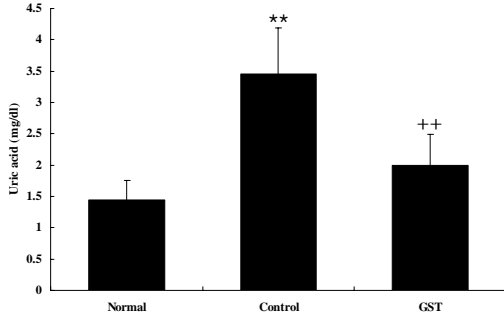


Fig. 12. Effect of KGST on the uric acid in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. ** : p-value <0.01 compared with normal group. ++ : p-value <0.01 compared with control group.

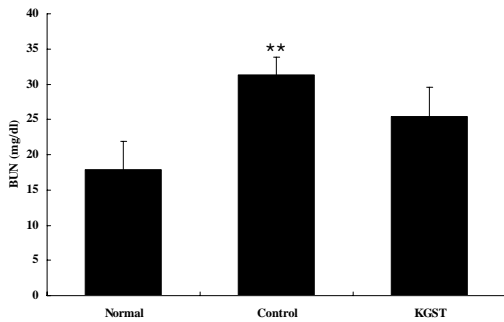


Fig. 13. Effect of KGST on the BUN in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. ** : p-value <0.01 compared with normal group. † : p-value <0.05 compared with control group.

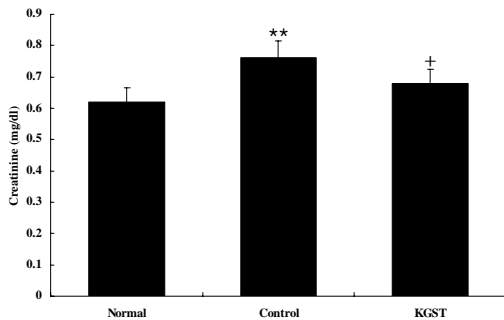


Fig. 14. Effect of KGST on the creatinine in DOCA-salt hypertensive rat. The control group were injected subcutaneous with DOCA for 8 weeks(three times a week, 25 mg/kg). The KGST group were injected subcutaneous with DOCA and orally administered with KGST extract for 8 weeks(once a day, 280 mg/kg/200 μl). Normal: normal SD rat, Control: DOCA-salt, KGST: DOCA-salt and KGST. Values represent the means±SD of 6 rats. ** : p-value <0.01 compared with normal group. † : p-value <0.05 compared with control group.

10) 조직화학적 변화에 미치는 영향

(1) 부신에 미치는 영향

대조군의 토리층(zona glomerulosa)은 피막 바로아래 위치하는 세포들이 무리를 이루고 있고, 그 사이에는 확장된 모세혈관들이 관찰되었다. 그리고 전해질 코르티코이드를 분비하는 세포들의 수가 정상과 비교하여 상대적으로 적게 관찰되었다. 반면, KGST 투여군에서는 토리층을 이루는 세포들의 배열 형태가 뚜렷하지는 않지만 정상군과 유사한 배열을 하고 있었고, 대조군에 비해서는 세포의 배열이 다소 뚜렷하였으며, 세포들 사이에서 모세혈관의 확장 소견이 나타나지 않았다.

(2) 신장에 미치는 영향

신장에서 사구체, 근위세뇨관, 원위세뇨관의 조직학적 배열 상태는 모두 정상이고, 정상군에서는 신세동맥(renal arteriole) 벽의 비후가 보이지 않으나 대조군에서는 비후에 의한 혈관 협착이 많이 일어나 있었으며, KGST 투여군에서는 정상군에 가깝게 협착이 완화된 것으로 나타났다.

(3) 심장에 미치는 영향

심장을 좌심실의 가로로 배열된 심근 세포들을 중심으로 관찰한 결과, 대조군에서는 윤반 주위의 세포질에 강한 호산성 염색 소견인 eosinophilic band가 특징적으로 나타났다. 반면, KGST 투여군에서는 세포질이 호산성으로 염색되는 심근세포의 수가 현저하게 줄어들었다.

(4) 간에 미치는 영향

정상군에서 관찰된 간의 조직학적 소견상 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 병변에 의한 경미한 지방간 소견과 중심 정맥 주변의 동모양혈관(sinusoid)의 확장이 관찰되었다. 반면, KGST 투여군에서는 지방변성 소견이 보이지 않았고, 중심정맥과 문맥역을 연결하는 간소엽에서 정상군과 유사한 소엽구조가 관찰되었다.

고찰

고혈압은 성인병 질환과 더불어 증가 추세에 있으나 특별한 증상이 없는 경우가 많아 침묵의 살인자로 불린다¹⁴⁾. 2003년 5월 미국 고혈압합동위원회 제7차 보고서¹⁾에서와 같이 혈압의 분류가 강화된 것은 심혈관계 질환의 위험이 115/75 mmHg일 때부터 발생되며 수축기/이완기 혈압이 20/10 mmHg 증가할 때마다 위험이 배로 증가한다는 연구결과에 근거한 것이다¹⁵⁾.

본태성 고혈압의 원인은 확실하지 않지만 다양한 혈액학적 이상에 의한 것으로 추정하고 있다¹⁶⁾.

고혈압의 발생기전은 아직 명확히 규명되어 있지 않으나 renin-angiotensin계의 활성화에 의한 혈관수축과 혈장량 증가, 교감신경 활성화 증가에 의한 심박동수 및 심박출량 증가, 세포내 sodium, calcium 증가로 인한 말초혈관 평활근의 긴장도 증가, 산화스트레스에 의한 혈관 내피세포 손상으로 동맥경화 촉진 등

이 제시되고 있다¹⁷⁾.

Catecholamine은 생리활성을 갖는 다양한 amine의 총칭으로 주로 심맥관계에 작용하여 혈관수축을 촉진하고 신진대사를 촉진시키며 또한 신혈관계를 자극하여 사구체 여과율과 renin-angiotensin계에 영향을 미치기도 한다. 이와 같은 신경성 혈압조절은 매우 강력하고 신속하게 조절될 수 있는 기전이다¹⁸⁾.

신성 호르몬에 의한 혈압조절 기전으로 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)이 있다. angiotensin II가 부신피질의 사구체를 자극하여 aldosterone의 분비를 촉진시켜 Na⁺재흡수를 증가시켜 세포외액량과 혈압이 정상으로 돌아오게 된다¹⁹⁾.

본태성고혈압의 약 40%는 식염 섭취에 의해 혈압이 상승하는 식염감수성 고혈압으로 알려져 있으며, 한국인은 하루 약 15 g 정도 섭취하고 있으나 일부의 사람들만이 고혈압이 발생한다는 점은 소금에 대한 민감도가 있음을 시사한다²⁰⁾. 소금섭취를 1일 약 4.5~6 g(sodium은 약 1.8~2.4 g)정도로 줄이면 혈압의 감소를 기대할 수 있어 혈압강하제의 용량을 감소시키거나 혈압을 정상으로 되돌릴 수 있게 한다는 보고가 있다²¹⁾. Iwamoto²²⁾ 등은 DOCA-salt를 이용한 식염감수성 rat 모델을 이용하여 sodium과 calcium에 의한 혈류량의 증가가 혈관긴장에 의해 고혈압을 유발하는 주요 원인임을 밝히고 있다.

칼슘유입차단제는 효과적인 항고혈압제로 Ca²⁺의 세포내 유입을 억제하면 혈중 수치는 증가하지만 혈압은 하강하는 것으로 알려져 있다. 세포내 칼슘축적과 혈관 평활근의 수축에 의한 혈압상승이 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 추가적인 연구가 필요하다¹⁷⁾.

Potassium의 섭취 부족은 혈압을 올릴 수 있으므로 신선한 과일과 야채 등의 식품으로 1일 50~100 mEq의 potassium 섭취를 유지하도록 해야 한다²⁰⁾.

Chloride의 중요성은 소금 감수성이 있는 고혈압성 동물에게 chloride가 없는 sodium염을 먹이면 동맥압이 올라가지 않는다는 관찰에 근거한 것이다¹⁷⁾.

활성산소는 그 자체로 혈관내피세포를 파괴하거나 LDL콜레스테롤을 공격하여 산화시키는 등의 기전으로 혈관협착을 야기하고, Ca²⁺의 유입을 증가시켜 고혈압을 유발한다. 또한 angiotensin II가 산화스트레스 인자에 영향을 미쳐 혈관확장 인자인 nitric oxide 생성을 억제하여 고혈압을 유발시킨다²³⁾.

DPPH는 비교적 안정한 자유기로 항산화활성이 있는 물질과 만나면 색깔이 변한다.²⁴⁾ ROS는 직접 혈관내피세포를 공격하여 손상을 입힘으로써 혈관기능을 저하시키고 저밀도 지단백을 과산화시켜 동맥경화를 촉진하며 1차적인 내인성 혈관확장 물질인 nitric oxide(NO)의 작용을 감소시켜 고혈압을 유발하게 된다²³⁾.

Superoxide dismutase(SOD)는 활성산소인 superoxide를 hydrogen peroxide와 산소로 변화시키는 효소로서 SOD와 같은 작용을 하는 의약품의 개발이 요청되고 있다²⁵⁾.

현대의학의 고혈압에 대한 치료는 약물요법이 필수적이며 약제로는 이뇨제, 항adrenalin제, ACE 억제제, 혈관확장제, calcium 통로길항제 등이 있다¹⁷⁾.

한의학에서는 古書에 고혈압이란 병명이 없으나 中風前兆

症, 肝風內動, 肝陽上亢, 陰虛陽亢, 心火亢炎 등의 범주에 속한다고 볼 수 있으며 平肝潛陽, 順氣導痰, 清熱化痰, 補氣血 등의 치법이 활용되고 있다^{3,26-28)}.

근래 고혈압의 한의학적 치료방제에 대해 李²⁹⁾는 柴苓湯을, 朴³⁰⁾은 加味除濕順氣湯을 兪³¹⁾는 加味鷄血藤湯을 연구하여 항고혈압 효과에 대해 실험적으로 입증하였다.

鎮肝熄風湯은 張¹⁰⁾의 《醫學衷中參西錄》에 최초로 수록되었으며 또한 실험적 연구에서 鎮肝熄風湯은 진정, 항경련, 중추신경억제, 동맥확장, 대사기능개선작용 등이 있어 뇌내혈류순환을 개선하고 혈관을 보호하여 병의 진행을 억제하고 예후를 양호하게 한다고 보고된 바 있다¹¹⁾.

加味鎮肝熄風湯은 鎮肝熄風湯에서 代赭石, 白芍藥, 茵陳을 去하고, 白何首烏, 天門冬, 五味子, 女貞子 등을 加하여 滋陰하는 효능을 증강시키고 혈관확장, 장압작용이 현저한 豨薺, 丹蔘, 山查肉을 加하고 牛膝, 玄蔘을 증량한 鎮肝熄風湯의 臨床活用處方으로서 이에 대한 실험적 연구는 아직 미흡한 실정이다.

이에 저자는 加味鎮肝熄風湯(KGST)의 고혈압에 미치는 영향을 연구하기 위해 SDR에 DOCA-salt를 피하 주사하여 고혈압을 유발시키고 각종 변화를 관찰하였다.

먼저 hFCs에 대한 세포독성이 없는 것으로 확인되었으며, 간독성 평가를 위하여 8주간의 KGST 투여에 의한 AST, ALT의 변화를 비교한 결과 KGST에 의한 간독성은 발견되지 않았다.

KGST의 ACE 저해능을 측정된 결과, KGST가 ACE의 작용을 억제함으로써 고혈압 치료에 유효한 것으로 생각된다.

KGST에 의한 DPPH의 소거능과 SOD 유사활성을 측정된 결과, 농도 의존적으로 증가를 보였고, ROS의 생성량이 농도 의존적으로 감소하였다.

DOCA-salt 고혈압 쥐의 몸무게에 미치는 영향을 측정된 결과, KGST 투여군은 정상군에 가까운 몸무게를 유지하였다(Fig. 1). 그러나 심장의 무게는 세 군간 유의성 있는 차이가 나타나지 않았으며 신장의 무게는 KGST투여군은 정상군에 가까운 신장 무게를 유지하였다(Fig. 2).

DOCA-salt 고혈압 쥐의 혈압과 심박수에 미치는 영향을 측정된 결과, 정상군에 비하여 대조군이 증가하였으나, KGST 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 3, 4). 이를 통해 KGST가 혈압을 강하시키고 심박수를 저하시키는 효과가 있음을 알 수 있었다.

DOCA-salt 고혈압 쥐의 plasma aldosterone에 미치는 영향을 측정된 결과, 정상군에 비하여 대조군에서 증가 소견이 나타났으나, KGST 투여군은 대조군에 비하여 유의성 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 5).

Dopamine과 Norepinephrine의 농도는 정상군에 비해 대조군에서 증가 소견이 나타난 반면, KGST 투여군은 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 6, 7). Epinephrine의 농도는 정상군에 비해 대조군에서 증가한 반면, KGST 투여군은 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 8).

Sodium의 농도는 정상군에 비해 대조군에서 증가하였고, KGST투여군은 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 없었다

(Fig. 9). Potassium과 Chloride의 농도는 정상군에 비해 대조군에서 증가하였으나, KGST 투여군은 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 10, 11).

Uric acid와 혈중 creatinine 농도는 정상군에 비해 대조군에서 증가 소견이 나타났으나, KGST 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 12, 14). BUN 농도를 측정할 결과 정상군에 비해 대조군에서 증가 소견이 나타났고, KGST 투여군에서 대조군보다 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 13).

조직학적 변화를 살펴보면, 부신에서 KGST 투여군은 대조군에 비해 토리층을 이루는 세포들의 배열 형태가 다소 뚜렷하였고, 세포들 사이 모세혈관의 뚜렷한 확장은 관찰되지 않았다. 신장에 미치는 영향은 대조군의 신세동맥의 비후에 의한 혈관 협착이 정상군에 가깝게 완화되었다. 심장은 대조군에서 나타난 세포질의 강한 호산성 염색 소견인 eosinophilic band가 KGST 투여군에서 현저하게 줄어들었다. 간에서는 대조군에서는 경미한 지방간 소견과 중심정맥 주변 동양혈관(sinusoid)의 확장이 관찰되었으나 KGST 투여군에서는 정상과 유사한 소엽구조를 보였다.

이상의 실험 결과를 종합해보면 KGST는 hFCs와 간에 대한 독성검사를 통해 안전성이 확인되었고, 유의성 있는 DPPH 소거능과 SOD유사활성, ROS 생성량 감소를 통해 항산화능력이 입증되었다. 또한 KGST는 혈중 aldosterone 농도를 감소시키고 ACE를 억제함으로써 체액성조절 및 dopamine, norepinephrine 감소를 통한 교감신경 억제 작용이 혈압 상승을 억제한 것으로 사료되며, 고혈압과 관련된 장기들에 대한 세포손상 억제효과가 있음이 관찰되었다. 그러므로 加味鑛肝熄風湯은 고혈압의 예방과 치료에 활용가치가 높을 것으로 생각되며, 추후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

결론

加味鑛肝熄風湯(KGST)이 고혈압에 미치는 영향을 연구하기 위하여 DOCA- salt로 유발된 고혈압 병태 흰쥐를 대상으로 KGST를 농도별로 투여하면서 DPPH 소거능과 SOD 유사활성, ROS 생성량, ACE 저해능을 측정하고 혈압 및 심박수, 혈중 aldosterone, catecholamine, 전해질, BUN, creatinine 등을 측정하여 비교분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

加味鑛肝熄風湯은 ACE를 억제하고, DPPH 소거를 활성화하였으며, ROS 생성량을 감소시키고, SOD 유사활성을 증가시켰다. 加味鑛肝熄風湯은 혈압 및 심박수를 유의성 있게 감소시켰다. 加味鑛肝熄風湯은 혈중 aldosterone 농도를 유의성 있게 감소시켰다. 加味鑛肝熄風湯은 혈중 dopamine과 norepinephrine 농도를 유의성 있게 감소시켰다. 加味鑛肝熄風湯은 혈중 potassium(K+)과 chloride(Cl-)의 농도를 유의성 있게 감소시켰다. 加味鑛肝熄風湯은 혈중 uric acid, creatinine의 농도를 유의성 있게 감소시켰다. 加味鑛肝熄風湯은 조직학적 검사상 고혈압의 표적장기인 부신, 신장, 간, 심장 등의 장기조직 세포손상에 방어 효과를 나타냈다.

이상으로 加味鑛肝熄風湯은 고혈압에 대한 억제 효과가 있

는 것으로 사료되며, 고혈압의 치료 및 예방에 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- JNC. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure, 2003.
- 新谷太. Pathophysiology로 이해하는 내과학 Part 9. 서울, 정담출판사, pp 85-86, 2002.
- 전국한의과대학심계내과학교실 편. 심계내과학. 서울, 서원당, pp 189-201, 1999.
- 강세운 외. 오늘의 진단과 치료. 서울, 한우리, pp 483-486, 1999.
- 정수연, 이숙영, 유태무, 안미령, 최현진, 정면우, 류항목, 양지선. 吳茱萸가 N-nitro-L-arginine methyl ester로 유발한 고혈압 흰쥐의 심혈관계에 미치는 영향. 약학회지 43(3):397-403, 1999.
- 유호룡, 황치원. 木香의 혈압강하 및 항혈전작용에 대한 실험적 연구. 대전대학교한방병원, 해화의학, 9(2):178-195, 2000.
- 신황수, 오영선, 김윤식, 설인찬. 加味導赤散이 고혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 18(6):1710-1713, 2004.
- 전연이, 박창국, 박치상, 이소연, 윤현덕, 신오철. 分心氣散이 고혈압 백서와 인간유래 혈관내피세포주(ECV 304)에 미치는 영향에 대한 연구. 대한한방내과학회지 26(1):182-198, 2005.
- 최석진, 김희택, 조학준, 김호현. 疎風湯이 고혈압과 동맥혈관에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 19(6):1622-1628, 2005.
- 張錫純. 醫學衷中參西錄(上). 石家莊時, 河北科學技術出版社, pp 307-327, 1985.
- 김강산, 심정섭. 중풍급성기에 활용되는 鑛肝熄風湯에 관한 임상적 고찰. 대한동의병리학회지 12(1):19-27, 1998.
- 김희준 외. 진간식풍탕이 가토의 혈압 및 혈청 total cholesterol에 미치는 영향. 대한한의학회지 11(1):109-119, 1990.
- 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. 49(6):1390-1394, 1982.
- 대한 가정의학과 개원의협의회. 환자 교육 자료집. 서울, 한우리, pp 299-300, 1998.
- 박강서. 대사증후군의 고혈압 치료. 대한당뇨병학회지 7(1):37-44, 2006.
- 강병철 외. 머크메뉴얼. 서울, 한우리, p 193, 2001.
- 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회 편. 해리슨 내과학 제 1권. 서울, 정담, pp 1202-1220, 1997.
- 서울대학교 의과대학 편. 내분비학. 서울, 서울대학교출판부, p 199, 203, 204, 2005.
- 장남섭, 김영식, 박영우, 이한기, 정순희. 인체 생리학. 서울, 수문사, pp 412-413, 1998.
- 김종설, 이방현. 고혈압의 이해와 치료. 서울, 고려의학, pp

- 8-10, 14-30, 141, 2002.
21. Cutler, J.A. Randomized trials of sodium reduction. *Am J Clin Nutr* 65(2):643-651, 1997.
22. 손숙미, 허귀엽. 한국인의 소금섭취 현황과 영양문제. *대한지역사회영양학회지* 7(3):381-390, 2005.
23. 임동건. 산화스트레스; 활성산소종과 산화질소. *대한중환자의학회지* 19(2):81-85, 2004.
24. 강순아. 당귀와 황기의 배합 변화가 DPPH 자유기 소거에 미치는 영향 연구. *대한분초학회지* 21(1):17-24, 2006.
25. 정경옥, 남경수, 박종희, 문전중리, 문전옥. 새로운 항산화제 검색법에 의한 SOD mimic 천연 약물의 개발; 상백피의 항염증효과. *한국생약학회지* 29(1):1-7, 1998.
26. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京, 人民衛生出版社, p 1530, 1981.
27. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 上海, 商務印書館, p 150, 1977.
28. 김지웅, 김영균, 권정남, 박지은. 고혈압의 원인에 관한 문헌적 고찰. *대한한방내과학회지* 21(5):739-745, 2000.
29. 김병탁, 이정수. 柴苓湯이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. *한의학연구소* 5(2):319-332, 2004.
30. 박종광, 최학주, 김동희. 加味除濕順氣湯이 고지혈증을 유발시킨 고혈압 백서에서의 혈액학적 변화에 미치는 영향. *한의학연구소 논문집* 15(1):19-31, 2006.
31. 유병찬, 오영선, 김윤식, 설인찬. 加味鷄血藤湯이 고혈압에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 25(4):52-64, 2004.